

MALADIE DE WHIPPLE

**ETUDE CLINIQUE, BIOLOGIQUE, RADIOLOGIQUE,
ANATOMOPATHOLOGIQUE ET ETIOPATHOGENIQUE**

à propos de 3 cas

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(diplôme d'Etat)**

présentée et soutenue publiquement

le 17 avril 1975

par Alain THEVENIN

Président de Thèse : Professeur A. LORRIAUX

Juges : Professeur SMADJA

Professeur BAILLET

Professeur GRUMBACH

MALADIE DE WHIPPLE

**ETUDE CLINIQUE, BIOLOGIQUE, RADIOLOGIQUE,
ANATOMOPATHOLOGIQUE ET ETIOPATHOGENIQUE**

à propos de 3 cas

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(diplôme d'Etat)**

présentée et soutenue publiquement

le 17 avril 1975

par Alain THEVENIN

Président de Thèse : Professeur A. LORRIAUX

Juges : Professeur SMADJA

Professeur BAILLET

Professeur GRUMBACH

MALADIE DE WHIPPLE

ETUDE CLINIQUE, BIOLOGIQUE, RADIOLOGIQUE,
ANATOMOPATHOLOGIQUE ET ETIOPATHOGENIQUE

A propos de 3 cas



THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'Etat)

présentée et soutenue publiquement

le 17 avril 1975

par Alain THEVENIN

Président de Thèse : Professeur A. LORRAUX

Juges : Professeur SMADJA

Professeur BAILLET

Professeur GRUMBACH

A ma femme,

A Laurent, mon fils.

A ma mère,

A mon père,

en témoignage de mon affection.

A mes frères,

A ma soeur,

A ma marraine,

A mon parrain,

A tous ceux que j'aime.

A mon Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Alfred LORRIAUX

Professeur Titulaire de la Chaire de Clinique Médicale.

Médecin des Hôpitaux - Chef de Service.

Chevalier de l'Ordre National du Mérite.

Officier des Palmes Académiques.

Vous m'avez fait l'honneur de me compter parmi
vos élèves en m'accueillant dans votre Service.
Par votre rigueur et votre éthique médicales,
vous avez su nous communiquer la quintessence
de votre art. Puissiez-vous être remercié si
nous sommes dignes de l'exercer et de le
perpétuer en suivant votre exemple.

Maître bienveillant et vigilant, vous n'avez
cessé de me soutenir dans les vicissitudes
tout au long de ma vie hospitalière et
universitaire.

Vous m'avez confié le sujet de cette thèse et
fait l'honneur d'en accepter la Présidence.
Puisse ce travail vous prouver ma gratitude et
ma respectueuse affection.

A mes juges,

Monsieur le Professeur SMADJA

Professeur Titulaire de la Chaire d'Anatomie Pathologique.
Médecin Biologiste des Hôpitaux - Chef de Service.

Par la qualité de votre enseignement et l'étendue de vos connaissances, vous m'avez éveillé alors que j'étais jeune étudiant, à la découverte de l'anatomie pathologique.

La profonde bienveillance que vous m'avez toujours témoignée n'a d'égale que l'extrême sollicitude que j'ai trouvée en franchissant les portes de votre laboratoire.

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail et je vous remercie très respectueusement.

Monsieur le Professeur BAILLET

Maître de Conférences - Agrégé de Médecine Expérimentale.
Médecin des Hôpitaux.

Vous m'avez accordé votre confiance et m'avez
permis, à la lumière de votre enseignement, de
progresser dans la voie que je me suis tracée.
Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant
avec spontanéité d'être aujourd'hui mon juge.
Puisse cette thèse être l'expression de mon
profond respect et le témoignage de ma
reconnaissance.

Monsieur le Professeur GRUMBACH

Maître de Conférences - Agrégé d'Electroradiologie.
Radiologue des Hôpitaux.

Vous avez bien voulu porter une minutieuse
attention à l'étude des documents radiologiques
de nos trois observations.

Vous nous avez toujours dispensé un enseignement
de grande valeur.

Vous avez accépté très aimablement de siéger
parmi mes juges.

Puisse cette thèse vous témoigner mes
remerciements très respectueux.

A Monsieur le Docteur Jean-Pierre CAPRON

Chef de Clinique - Médecin Assistant des Hôpitaux.

Vous avez largement contribué à ce travail. Sans votre perspicacité, cette thèse n'aurait sans doute jamais vu le jour, puisque c'est vous-même qui avez permis le diagnostic précoce de chaque cas ; vous avez ensuite longuement et attentivement suivi nos trois malades. Vous m'avez beaucoup conseillé.

Votre esprit de chercheur, la vivacité de votre sens critique alliés à une profonde sensibilité dans les rapports humains font de vous un collaborateur admiré que je remercie aujourd'hui humblement.

A Madame le Docteur GONTIER

Médecin biologiste des Hôpitaux.

Vous avez bien voulu mettre votre savoir à notre disposition. Vous avez montré en collaborant à ce travail, infiniment de patience et de gentillesse. Bien respectueusement, je vous en remercie.

A tous ceux qui m'ont apporté leur aide dans la réalisation de ce travail.

I . Historique

Whipple, en 1907, décrit la maladie qui porte son nom ; l'accumulation de lipides dans la muqueuse intestinale et les lymphatiques mésentériques a suggéré le terme de lipodystrophie intestinale (104). Black-Schaffer, en 1949, utilise la coloration de SCHIFF à l'acide périodique et démontre le caractère P.A.S. positif des macrophages de la muqueuse intestinale des malades atteints de cette affection (8). Yardley et Hendrix, Chears et Ashworth, en 1961, reconnaissent les structures P.A.S. positives comme de nature microbienne, en microscopie électronique (106) (23). Geffroy, en 1960, rapporte la première observation française (40). Caroli et coll., en 1963, pensent avoir isolé le germe responsable : *Corynebacterium Anaerobium* (14). Becker, en 1965, démontre la précession des lésions anatomiques sur les signes cliniques (5). Une trentaine d'observations ont été publiées en France.

Nous rapportons trois cas de maladie de Whipple observés en 1972-1973 (*). L'analyse de nos observations et les données de la littérature nous permettent d'étudier ensuite les signes cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques de la maladie. Enfin sont abordés les problèmes thérapeutiques et les hypothèses étiopathogéniques.

II. Trois cas de maladie de Whipple: Observations.

PREMIERE OBSERVATION

En 1967, Monsieur M... André, 51 ans, est hospitalisé pour un syndrome articulaire évoluant depuis un an : il s'agit d'une polyarthrite mobile, fugace, atteignant préférentiellement les grosses articulations, particulière en ce sens que la douleur s'estompe à mesure que l'article se tuméfie et guérissant spontanément sans séquelle en 8 à 15 jours tandis qu'une autre articulation est touchée. La biologie élimine une polyarthrite rhumatoïde, un rhumatisme articulaire aigu, une collagénose, une brucellose. Un court traitement par l'ampicilline est entrepris pour soigner une otorrhée purrulente considérée comme le point de départ des phénomènes articulaires.

En 1968, le malade se plaint, d'une part de poussées fébriles précédées de frissons, suivies de tremblements

(*) Clinique Médicale A (Professeur A. LORRIAUX) - CHU Amiens.

généralisés, de céphalées bitemporales, avec une soif vive et une langue sèche, d'autre part, de douleurs épigastriques et de ballonnement abdominal soulagé par l'émission de gaz. A l'examen, l'état général reste satisfaisant, sans amaigrissement malgré une anorexie relative et sans fièvre. L'examen clinique révèle une douleur provoquée à l'épigastre et un tympanisme de la fosse iliaque droite. Le transit gastro-duodénal est normal. L'otorrhée purrulente persiste. Biologiquement, le syndrome infectieux est net avec hyperleucocytose et vitesse de sédimentation accélérée. Un nouveau traitement par flabelline et érythromycine est prescrit pour une courte période.

Pendant trois ans, les poussées articulaires diminuent de fréquence, les douleurs abdominales sont moins intenses.

En Janvier 1972, le malade est hospitalisé car depuis la dernière poussée articulaire survenue en Juillet 1971, l'amaigrissement et les signes digestifs sont passés au premier plan.

L'état général est très altéré : amaigrissement de 6 kg en six mois, anorexie pour les viandes, asthénie ; la température est normale.

Les signes fonctionnels orientent vers l'appareil digestif : les douleurs abdominales sont pluriquotidiennes sur un fond continu, surtout périombilicales irradiant dans les fosses iliaques, parfois à type de coliques intolérables, accompagnées d'un ballonnement abdominal, soulagées par l'émission de gaz. La diarrhée alterne avec la constipation, des vomissements surviennent au cours des repas. A l'examen, l'abdomen est distendu, hypersonore, parcouru par des ondulations péristaltiques, globalement douloureux. En cours d'hospitalisation, survient un épisode sub-occlusif : nausées, vomissements, arrêt des matières et des gaz, abdomen météorisé très douloureux dans la fosse iliaque gauche. Après rééquilibration hydro-électrolytique, le transit reprend et toute symptomatologie digestive disparaît. La palpation des aires ganglionnaires découvre une polymicroadénopathie. Les examens paracliniques orientent vers une malabsorption :

- La biologie (Tabl. I) ne montre pas d'anémie, mais une microcytose avec hypochromie, une hypoprotidémie avec hypoalbuminémie, une hypocholestérolémie.

- La radiologie met en évidence des aspects de grêle fonctionnel.

Une maladie de Whipple est évoquée de par les antécédents de polyarthrite, mais le syndrome de König fait pratiquer une artériographie coelio-mésentérique et une lymphographie.

- 1/ L'artériographie coelio-mésentérique montre un tronc coeliaque normal. L'artère splénique paraît normale. Le territoire mésentérique supérieur est remarquable par des artères du grêle très développées et une artère colique supérieure droite de calibre important. Le retour veineux est massif.
- 2/ La lymphographie par voie bipédieuse montre sur les premiers clichés une progression satisfaisante du produit de contraste sans image d'arrêt, ni circulation collatérale.
Sur les clichés à la 24ème heure, plusieurs ganglions iliaques et surtout lombo-aortiques sont pathologiques : augmentés de volume, d'aspect lacunaire ou piqueté avec une image d'amputation partielle d'un ganglion latéro-aortique gauche en L2-L3, (Fig. 1).
- 3/ Les biopsies jéjunales étagées confirment la maladie de Whipple : on note une atrophie villositaire partielle et surtout un élargissement des villosités (Fig. 2), l'épithélium entérocytaire est en apparence normal et le nombre de cellules caliciformes est normal. La membrane basale est fine. La lamina-propria contient de très nombreuses cellules P.A.S. positives, cellules de Whipple surtout abondantes dans le sommet des villosités, et en moins grande quantité au contact des cryptes. On trouve encore des plasmocytes en nombre variable selon les niveaux et des ectasies lymphatiques. L'examen en immunofluorescence d'une biopsie montre une disparition des plasmocytes à IgA et IgG et une diminution des plasmocytes à IgM.
- 4/ Une biopsie ganglionnaire n'a pas permis la mise en évidence de germe pathogène. L'examen anatomopathologique note une hyperplasie réticulaire sans P.A.S. positivité.
- 5/ Les examens biologiques complètent le bilan : (Tabl. I)
 - stéatorrhée : 16 g/24 h,
 - test de Schilling, élimination urinaire de vitamine B.12 marquée de 9,38 % (normale supérieure à 10 %),
 - hyperglycémie provoquée per os : flèche de 0,65 g/l,
 - test au D-xylose : xylosurie 1,25 g en 5 heures soit 5 % de l'apport,
 - baisse franche des facteurs Proconvertine et Stuart, baisse modérée de la prothrombine, accélélerine normale,
 - calcémie : 88 mg/l - calciurie : 126 mg/24 h - phosphorémie : 29 mg/l,
 - phosphatases alcalines : 24 unités King Armstrong,
 - B S P : Pente K : 0,204 (normale : 0,11 à 0,16),
 - séromucoïdes : 325 mg/100 ml (normal 80 à 100),
 - test de transformation lymphoblastique en présence de phytohémagglutinine 40 %,

- immunoélectrophorèse : arc IgM diminué, arc haptoglobine augmenté,
- immunoglobulines sériques : IgG 18 g/l (normal 6 à 15)
IgA 3,6 g/l (normal 0,5 à 2)
IgM 0,4 g/l (normal 0,4 à 1,2)
- métabolisme de l'albumine : le test au chlorure de chrome montre une perte équivalente à 10 ml de plasma par jour dans les selles (normal inférieur à 6),
- le test à l'albumine marquée à l'Iode montre une diminution de la demi-vie de l'albumine et un taux dégradé par jour de 13,2 % (normal inférieur à 10 %).

Le traitement commence en Mars 1972. La tétracycline initialement utilisée est vite remplacée par l'ampicilline (2 g/j) en raison d'une hyperazotémie passagère.

Après 7 mois de ce traitement ambulatoire, Monsieur M... a repris 16 kg (57,6 kg), a une selle moulée par 24 heures. l'abdomen est souple et indolore ; on palpe encore quelques adénopathies minuscules de la chaîne jugulo-carotidienne droite. Il n'y a pas d'anémie, la stéatorrhée a disparu, le test au D-xylose est normal. Le bilan phospho-calcique reste perturbé (Tabl. I).

Le transit du grêle montre une discrète hypertrophie des valvules et une floculation de la baryte.

L'histologie de la muqueuse jéjunale montre des villosités régénérées, des ectasies lymphatiques modérées, et des histiocytes P.A.S. positifs encore présents dans la lamina-propria.

Après 20 mois d'antibiothérapie ininterrompue, Monsieur M... pèse 60 kg et ne se plaint d'aucun trouble. La biologie et le transit du grêle sont normaux.

L'histologie jéjunale montre encore quelques amas de cellules P.A.S. positives à la partie superficielle et profonde des villosités (Fig. 3).

Sur la lymphographie, tous les ganglions lombo-aortiques atteints ont diminué de taille, ont un piqueté moins irrégulier mais l'aspect d'amputation du ganglion en regard de L2-L3 persiste.

L'artériographie coelio-mésentérique est identique à la précédente, mais il n'y a plus de retour veineux massif.

Après 32 mois de traitement, on ne décèle que quelques cellules histiocytaires à granulations P.A.S. positives sur les prélèvements biopsiques jéjunaux ; l'épithélium est normal, ainsi que la hauteur des villosités, la lamina propria n'est plus épaissie.

Le traitement par l'ampicilline est poursuivi.

	1972	7e mois	20e mois	32e mois
V.S	30/61	5/25		11
Globules rouges ($\bar{M}$)	4,5	5,1		4,72
V G M				94
T G M H				31,5
C G M H				33,7
Globules blancs	20.000	15.000		10.500
PN/PE/PB	79/3/0	65/0/2		67/3/0
L/M	11/7	32/1		22/8
Plaquettes	N	N		N
T.P	%			
Glycémie	g/l	100	100	100
Protides	g/l	1,02		
Albumine	g/l	61	72	70
Cholestérol	g/l	43		40
Lipides	g/l	1,60		2,38
Ca / P	mg/l	2,34	6,9	8,1
	88/29	87/27		94/-
Stéatorrhée (g/24 h)	16	4,4	3,3	4
Flèche d'HGP (g/l)	0,65	0,64		
D 6 xylose	5	38	38	14,4
(xylosurie en 5 h) %				
Phosphatases alcalines	24 U.K	7 U.B		8,2 U.B.
(U.K = N inf. à 10)				
(U.B = N inf. à 5)				
B.S.P (K)	0,204			
5' Nucléotidases			19,5	15
(N inf. à 10 UI/l)				
Séromucoïdes	325			
(N 80 à 100 mg%ml)				
Immunoélectrophorèse g/l				
IgG	18			
IgA	3,6			
IgM	0,4			

TABLEAU I : Evolution biologique de la maladie de Whipple (cas n° 1)
à partir de 1972, date du diagnostic et du début du
traitement antibiotique.

DEUXIEME OBSERVATION

En Novembre 1971, Monsieur L... Armand, est hospitalisé pour altération de l'état général et diarrhées itératives. L'état général s'est altéré rapidement : en deux mois et demi, l'amaigrissement avoisine 10 kg (poids = 59 kg) ; une fébricule à 38° est observée pendant quelques jours. Des selles pâteuses, jaunes, d'odeur aigre surviennent tous les 3 ou 4 jours. Une diarrhée sanglante a été observée. Il n'y a pas de douleurs abdominales. L'examen clinique est normal. Sur le plan biologique, il existe une anémie hypochrome hyposidérémique, une accélération de la vitesse de sédimentation, une hypoprotidémie. A deux reprises, la réaction à la benzidine décèle la présence de sang dans les selles. La coproculture montre une flore microbienne très abondante et de très nombreux candida albicans. Les selles contiennent de nombreuses fibres musculaires non digérées et de très nombreux acides gras. La radiologie montre un aspect de grêle fonctionnel. La rectoscopie n'objective aucune anomalie pariétale. Sous transfusions, traitement martial, antiseptique intestinal et antimycosique, les selles deviennent moulées, la candidose digestive disparaît ; la coprologie fonctionnelle conclut à une légère insuffisance globale de la digestion.

En Avril 1972, l'hospitalisation est motivée par l'aggravation des symptômes. Le malade a encore perdu 3 kg. Les selles sont fréquentes, impérieuses, nocturnes, pâteuses, couleur beige mastic. Des oedèmes transitoires sont apparus. L'interrogatoire retrouve la notion d'arthralgies évoluant depuis plusieurs années. L'examen physique est pauvre ; on palpe seulement des microadénopathies inguinales. Biologiquement, on met en évidence la malabsorption par l'anémie hypochrome, hyposidérémique, l'hypoprotidémie avec hypoalbuminémie, la baisse des lipides et du cholestérol sériques et surtout par :

- 1/ la stéatorrhée majeure : 28 g/24 h,
- 2/ l'hyperglycémie provoquée au glucose : flèche de 0,16 g/l,
- 3/ l'hyperglycémie provoquée au lactose : flèche de 0,22 g/l,
- 4/ le test au D-xylose - xylosurie de 5 heures = 5,84 g,
- 5/ le test de Schilling : excrétion de vitamine B.12 seule 6,39 %, excrétion de vitamine B.12 liée au facteur intrinsèque 7,33 % (rapport voisin de 1).

Radiologiquement, l'aspect de grêle fonctionnel est démonstratif avec une hypotonie et une dilatation du jéjunum, avec une fragmentation de l'index opaque et une floculation persistante sur les clichés tardifs ; le plissement est hypertrophié. Les os paraissent déminéralisés : cet aspect est bien visible sur la palette humérale gauche, les extrémités des os de l'avant-bras, les os du carpe et le squelette costal. Il existe aussi un aspect ostéomalacique du rachis en dehors de dégénérescences arthrosiques et une diminution globale de la hauteur des corps vertébraux surtout à l'étage

dorso-lombaire. Le diagnostic de maladie de Whipple est suspecté.

La biopsie jéjunale per-orale confirme le diagnostic : les villosités sont nettement atrophiques et dans le chorion, on observe une pullulation d'histiocytes à réaction fortement P.A.S. positive.

Nous avons complété le bilan par :

- 1/ une biopsie de ganglion inguinal : le ganglion est remanié par des lésions inflammatoires, nodulaires, épithélioïdes, giganto-cellulaires, sans nécrose, sans cellules P.A.S. positives.
- 2/ une biopsie de synoviale au genou : la synoviale est hyperplasique. Il y a profilération du revêtement histiocyttaire sans P.A.S. positivité.
- 3/ une artériographie montre des troncs artériels coeliaques et mésentériques normaux ainsi que leurs branches. On note un retour veineux précoce et massif dans la veine mésentérique et le tronc porte donnant de "trop belles" images.
- 4/ une lymphographie objective l'hypertrophie des ganglions des chaînes iliaques externes et lombo-aortiques, et la richesse des vaisseaux lymphatiques. La fixation du lipiodol est inhomogène, tantôt en grosses mottes, tantôt sous forme d'un piqueté irrégulier (Fig. 4).

Une antibiothérapie, sous forme de tétracycline, est prescrite au long cours, en ambulatoire, à la dose de 2 g par jour, par voie orale.

En un mois de traitement, Monsieur L... reprend 9 kg. Il émet une selle moulée chaque jour ; quelques douleurs épigastriques, calmées par la prise d'aliments, et un ballonnement abdominal sont ressentis. A l'examen, on note une hépatomégalie modérée et un discret météorisme sus-ombilical, sans masse palpable. La vitesse de sédimentation est très accélérée (110 - 136), l'hyperleucocytose importante (16.800). Le transit gastro-duodénal est normal.

Après trois mois d'antibiothérapie, les selles sont normalement moulées, le poids stabilisé à 65 kg ; les douleurs épigastriques ont disparu. La stéatorrhée est quasi normale (5,16 g/24 h).

Après sept mois de traitement, l'amélioration est objectivée par : la stabilité du poids à 65 kg, l'absence de troubles digestifs, l'absence d'acides gras à la coprologie fonctionnelle, une flèche de 0,38 g/l à l'hyperglycémie provoquée au lactose, une protidémie à 71 g/l, une diminution de la vitesse de sédimentation globulaire : 23-45, la correction de l'anémie hypochrome, l'absence d'hyperleucocytose.

Après 19 mois de traitement, une biopsie jéjunale montre des villosités normales en hauteur et en épaisseur ; le chorion reste infiltré de nombreux histiocytes chargés de granulation P.A.S. positives ; on note une discrète sclérose de la sous-muqueuse. Sur le transit baryté du grêle, les stigmates de grêle fonctionnel ont disparu, tout au plus existe une discrète fragmentation de l'index baryté. Sur une nouvelle lymphographie, les ganglions du groupe inférieur des chaînes iliaques externes, rétro-cruraux, ont réduit leur taille au moins de moitié, et la fixation est moins irrégulière ; les ganglions lombo-aortiques, surtout ceux situés en regard de L5-S1 droits et gauches et quelques groupes plus haut situés, ont diminué considérablement de taille et leur fixation est beaucoup plus homogène. L'artériographie coelio-mésentérique ne décèle pas de retour veineux même aux temps tardifs de l'examen. Le test de transformation lymphoblastique en présence de phytohémagglutinine a donné un taux de 80 %.

Au 28ème mois, on estime que le traitement peut être interrompu : l'état général est excellent, sans asthénie, sans fièvre, avec une prise de poids de 18 kg depuis le début du traitement ; l'examen clinique est normal, ainsi que la biologie ; les biopsies de grêle ne décèlent aucune granulation P.A.S. positive.

TROISIEME OBSERVATION

En Août 1973, Monsieur C... Jean est hospitalisé. Cet ancien bûcheron de 53 ans est affligé d'une diarrhée chronique depuis deux ans et d'arthralgies diffuses, non fluxionnelles, depuis l'âge de 20 ans. La diarrhée cédaît lors de cures intermittentes de tifomycine et récidivait à l'arrêt de cet antibiotique. Il n'y a pas de fièvre mais l'état général est altéré avec asthénie croissante et amaigrissement de 10 kg en deux ans. La diarrhée, tant nocturne que diurne est faite de 6 à 8 selles quotidiennes, liquides, jaune clair, inodores, ne renfermant ni sang ni glaires, précédées de douleurs abdominales basses à type de pesanteur sus-pubienne, cédant avec un bruit de vidange hydro-aérique avant chaque selle. A l'examen, l'abdomen est météorisé, sans masse palpable, modérément douloureux dans la fosse iliaque gauche et la région sus-pubienne. Il existe des adénopathies inguinales bilatérales. Une toux ramenant une expectoration blanchâtre est le seul élément respiratoire. L'appareil cardio-vasculaire est normal. Des coliques néphrétiques étaient apparues 8 ans et 3 mois plus tôt, mais l'examen génito-urinaire est normal. Biologiquement, (Tabl. II), on met en évidence l'accélération de la vitesse de sédimentation (70 à la 1ère heure), l'absence d'anémie mais une microcytose et une hypochromie, la baisse discrète (70 %) du taux de prothrombine, les valeurs extrêmement basses des lipides totaux à 2,6 g/l et du cholestérol total à 0,97 g/l alors que le bilan hépato-enzymatique est normal, une légère hypoalbuminémie et une élévation des alpha 2-globulines du sérum, une calcémie à 90 mg/l, la négativité du test au latex et du test de Waaler-Rose, l'absence d'hématurie et de leucocyturie microscopique mais une hyperuraturie (1230 mg/24 h). On s'oriente vers une malabsorption et plus particulièrement une maladie de Whipple avec :

1/ la stéatorrhée massive,

Prélèvement	Poids des selles (g/24 h)	Stéatorrhée (g/24 h)
1er jour	494	12,97
2e jour	566	44,18
3e jour	515	13,10
moyenne	supérieur à 500 g/24 h	supérieure à 23 g/24 h

- 2/ l'hyperglycémie provoquée au glucose : la flèche n'est que de 0,20 g/l,
- 3/ le test au D-xylose : la xylosurie en 5 heures est de 3,75 g soit 15 % de l'apport,
- 4/ l'étude radiologique du grêle : épaissement considérable des valvules conniventes sur l'ensemble du jéjunum, fragmentation de la baryte dans l'iléon, moulage des anses iléales les unes contre les autres (Fig. 5).

On affirme la maladie de Whipple par une biopsie jéjunale :
l'histologie montre l'élargissement des villosités, l'extrême dilatation des chylifères, l'intense infiltration du chorion par des histiocytes à granulation P.A.S. positives (Fig. 6). La lymphographie objective une progression satisfaisante du produit de contraste ; à la 24ème heure, on note une augmentation de volume des groupes inférieurs de la chaîne iliaque externe, rétro-cruraux, un piqueté de type inflammatoire de presque tous les ganglions des chaînes iliaques et lombo-aortiques avec une taille ganglionnaire à la limite supérieure de la normale ; le groupe lombo-aortique supérieur gauche ne permet pas de conclure, il existe plusieurs petits ganglions agglomérés comme souvent à ce niveau.

L'urographie intra-veineuse montre une image hétérogène de la cavité pyélique gauche, image pouvant correspondre moins à une lithiasse qu'à une tumeur pyélique ou à des caillots sanguins. L'urétéro-pyélographie rétrograde n'a pas été réalisée.

L'artériographie coelio-mésentérique visualise un tronc coeliaque dont le départ est verticalisé ; l'artère splénique est sinueuse, sans empreinte ni sténose ; l'artère coronaire stomacique est de calibre normal de même que l'artère hépatique et l'artère gastro-duodénale. L'artère mésentérique supérieure et ses branches sont normales. Aucun retour veineux n'est mis en évidence.

Une tétracycline est prescrite au long cours, par voie orale, à la dose de 1,5 g/jour.

Après 5 mois d'antibiothérapie, l'amélioration est jugée sur :

- la clinique : Monsieur C... n'a qu'une selle par jour, bien moulée. Son état général est bon, il a repris 14 kg. Les arthralgies ont pratiquement disparu,
- la biologie : l'hémogramme est normalisé, la vitesse de sédimentation est à 8 mm à la 1ère heure, la lipidémie à 7,1 g/l, la cholestérolémie à 1,52 g/l, la calcémie à 86 mg/l, l'hyperglycémie provoquée au glucose donne une flèche à 0,64 g/l, l'hyperglycémie provoquée au lactose une flèche à 0,40 g/l, la stéatorrhée moyenne de 24 h à 8,5 g,
- la radiologie : le transit du grêle est de durée sensiblement normale. L'amélioration est très nette puisque seul persiste un épaississement des valvules conniventes sans floculation, ni fragmentation de la baryte,
- l'histologie jéjunale : les villosités sont bien régénérées. Dans le chorion, existent encore quelques cellules P.A.S. positives surtout à la partie profonde de la muqueuse (Fig. 7).

Le test de transformation lymphoblastique en présence de phyto-hémagglutinine donne un taux de 40 %.

Après un an d'antibiothérapie, l'état clinique est satisfaisant. Le malade a repris une trentaine de kilos, les signes articulaires et intestinaux sont totalement absents. Le bilan biologique confirme la disparition de tout signe de malabsorption : la stéatorrhée qui était massive est redevenue normale avec une moyenne de 3 g/24 h dans les selles. Le test au D-xylose donne une xylosurie des 5 premières heures égale à 20 % de l'apport. L'électrophorèse a retrouvé un profil normal. La calcémie reste basse à 87 mg/l. La numération et la formule sanguine sont normales. Le bilan hépato-enzymatique n'est pas modifié. La vitesse de sédimentation est à 4 mm à la 1ère heure. Sur le transit du grêle persistent quelques stigmates de la maladie, sous la forme d'un discret épaississement de certaines valvules conniventes et d'une dilatation du grêle dans certaines portions, tant au niveau du jéjunum que de l'iléon, mais ces signes sont à la limite de la normale. Les biopsies de grêle ont un aspect quasi normal. En particulier, il n'y a aucune granulation P.A.S. positive, les villosités ont une hauteur normale, il subsiste un discret empâtement de ces villosités, surtout à leur base. L'antibiothérapie est poursuivie de principe jusqu'au 18ème mois.

	M... André	L... Armand	C... Jean
Sexe	masculin	masculin	masculin
Début des arthralgies	50 ans	?	20 ans
Début de la diarrhée	56 ans	63 ans	51 ans
<u>CLINIQUE</u>			
Fièvre	+	+	0
Amaigrissement	13 kg	13 kg	10 kg
Douleurs abdominales	+++	0	+
Ballonnement abdominal	+++		+
Diarrhée	+	++	++
Adénopathies périphériques	+	+	+
Météorisme abdominal	+		+
Syndrome de König	++		
<u>BIOLOGIE</u>			
V.S (1ère h.)	30	55	70
Anémie	-	+	-
Hyperleucocytose	++	+	
T.P.	60 à 100 %	100 %	70 %
Hypoprotidémie	+	+	-
Hypolipidémie	+	+	+
Hypocholestérolémie	+	+	+
Hypocalcémie	+	-	+
Phosphatases alcalines	augmentées	N	N
B S P (K)	augmenté	-	N
Stéatorrhée (g/24 h)	16	28	23
Xylosurie des 5 1ère h. (%)	5 %	23,3 %	15 %
Flèche d'H.G.P. (g/l)	0,60	0,16	0,20
Flèche d'H.G.P.lactose (g/l)		0,22	
Test de Schilling (%)	9,38 %	6,39 %	
Malabsorption vitamine K	+		
Test de Waldman	+		
<u>BIOPSIES</u>			
Grêle (P.A.S.)	+	+	+
Ganglion périphérique (PAS)	-	-	
Synoviale (P.A.S.)		-	
Immunoélectrophorèse IgG	augmenté		
IgA	augmenté		
IgM	N		
T.T.L.	40 %	80 %	40 %
<u>RADIOLOGIE</u>			
Grêle pathologique	+	+	+
Artériographie			
(temps veineux perturbé)	+	+	-
Lymphographie pathologique	++	++	++
<u>TRAITEMENT</u>			
ANTIBIOTIQUE	Ampicilline depuis	Tétracycline puis Ampicilline	Tétracycline depuis
	3 ans	(3 ans)	14 mois
Evolution favorable	+	+	+

TABLEAU II : Eléments cliniques, biologiques, anatomopathologiques, radiologiques et évolutifs pour nos trois observations.



Fig. 1 : Lymphographie (Obs. n° 1). Plusieurs ganglions iliaques et lombos-aortiques hypertrophiés avec des aspects lacunaires ou piquetés pour certains. Amputation d'un ganglion latéro-aortique gauche en regard de L2 - L3.

Fig. 2 : Biopsie de grêle avant traitement. Villosités aplaties, élargies. Très nombreux macrophages P.A.S. positifs dans la lamina propria. Petites ectasies lymphatiques (P.A.S. x 100).

Fig. 3 : Biopsie de grêle après 20 mois de traitement. Quelques amas de cellules P.A.S. positives à la base d'une villosité. La villosité a retrouvé sa finesse (P.A.S. x 250).



Fig. 4 : Lymphographie (Obs. n° 2). Hypertrophie des ganglions des chaînes iliaques externes et lombo-aortiques. Fixation inhomogène tantôt en grosses mottes, tantôt en un piqueté irrégulier.



Fig. 5 : Transit du grêle (Obs. n° 3). Elargissement des valvules conniventes tout au long du grêle. Réduction plus ou moins complète de l'espace baryté qui sépare les valvules épaissies.

Fig. 6 : Biopsie de grêle au moment du diagnostic. Infiltration dense de la lamina propria par des macrophages contenant de très nombreux corpuscules P.A.S. positifs (P.A.S. x 1000).

Fig. 7 : Biopsie de grêle après 5 mois de traitement. Villosités de hauteur et de largeur normales. Quelques amas de macrophages P.A.S. positifs occupant la lamina propria à sa partie profonde. Encore quelques ectasies lymphatiques dans l'axe villositaire (P.A.S. x 100).

III. Généralités

La maladie de Whipple est une affection rare et touche essentiellement des adultes d'âge moyen, de sexe masculin et de race blanche.

1°/ Fréquence

Si la maladie est rare, sa fréquence est probablement sous-estimée : Maizel dénombre 114 cas entre 1950 et 1970 (70). Les auteurs français ont publié une trentaine d'observations depuis celle de Geffroy en 1960 (40).

2°/ Age de découverte de la maladie

Il est de 49 ans pour Maizel (70) ainsi que pour la moyenne des observations françaises (Tabl. III). En fait, la durée d'évolution avant le diagnostic est longue et difficile à apprécier, très variable, le plus souvent 3 à 8 ans, parfois plus de 20 ans, comme dans deux cas de Cerf (19) (25 et 28 ans), si l'on se réfère à l'âge de début des arthralgies.

3°/ Sexe

Le sexe masculin est atteint avec prédilection : 88 % pour Maizel (70), 86 % des observations françaises (Tabl. III).

4°/ Race

La majorité des malades sont de race blanche (70).

5°/ Antécédents familiaux

Dans 20 % des cas, on trouve un diabète, une maladie rhumatismale, une affection mentale, deux observations rapportent la maladie chez des frères (47 - 84).

	<u>U.S.A</u>		<u>FRANCE</u>	
	Revue de 123 cas (MAIZEL) depuis 1950		Revue de 29 cas depuis 1960	LORRIAUX 3 cas 1972-73
<u>AGE</u>				
20 - 29	5		2	
30 - 39	18		6	
40 - 49	45		6	
50 - 59	30		10	2
60 - 69	25		5	1
Age moyen	49 ans		49 ans	
Ages extrêmes	20 → 67		28 → 68	
<u>SEXE</u>	MASCULIN 88 %		MASCULIN 86 %	

TABEAU III : Evaluation de l'importance des facteurs âge et sexe dans la maladie de Whipple en France et aux U.S.A.

. IV . Les signes cliniques

I - LA FORME CLASSIQUE (Tabl. IV)

Les deux phases de la maladie de Whipple ont été bien décrites par Caroli et coll. (14), une phase prodromique précède pendant plusieurs années la phase d'état pré-terminale, marquée par une diarrhée avec altération majeure de l'état général ; l'évolution spontanée est inéluctablement mortelle en quelques mois le plus souvent.

- * La phase prodromique associe des arthralgies, une toux sèche et des adénopathies.

1°/ Les arthralgies sont pratiquement constantes (70), elles précèdent les troubles digestifs dans 70 % des cas, elles durent en moyenne 3 à 5 ans mais Farnan (35) signale des arthralgies étiquetées rhumatisme articulaire aigu 25 ans plus tôt et Cerf (19) a observé deux malades ayant eu des arthralgies pendant respectivement 25 et 28 ans; elles cessent le plus souvent quand apparaît la diarrhée mais peuvent persister; elles vont revêtir des aspects divers (28) :

- soit arthralgies fugaces et brèves (quelques heures) mais récidivantes,
- soit oligoarthrites subaiguës touchant de préférence les grosses articulations des membres inférieurs (genoux, chevilles), caractérisées par leur tendance migratrice et l'alternance de guérison apparente sans séquelle et de rechutes fréquentes,
- soit encore polyarthrite chronique où la bilatéralité, voire la symétrie des atteintes, notamment aux petites articulations des extrémités peuvent simuler un tableau de polyarthrite rhumatoïde ; l'absence de déformations est cependant la règle,
- soit plus rarement spondylarthrite débutante, avec douleurs fessières, lombo-sacrées et raideur rachidienne.

2°/ La toux : une toux sèche chronique, rebelle aux traitements symptomatiques, existe dans 50 % des cas (14).

3°/ Les adénopathies périphériques : elles existent dans 60 % des cas, elles doivent être soigneusement recherchées car accessibles à la biopsie ; il s'agit de micropolyadénopathies le plus souvent, de localisations diverses.

* La phase d'état est dominée par une symptomatologie digestive qui prend rapidement un caractère dramatique :

1) La diarrhée est le maître symptôme : elle est caractérisée par l'émission de selles grasses, luisantes, grisâtres, épaisses, spumeuses. Sa persistance nocturne est un fait notable. Sa fréquence, au début 2 à 5 selles par jour, atteint progressivement 8 voire 15 selles par jour. Elle est rarement sanglante, mais un méléna occulte serait présent dans un quart des cas (35). Cette diarrhée résiste à tous les traitements symptomatiques. Au début, plusieurs poussées diarrhéiques sont entrecoupées de phases normales avec parfois constipation. Puis les phases de pseudo-rémission sont de plus en plus brèves, la diarrhée devient permanente et importante. Des désordres hydro-électrolytiques majeurs peuvent être occasionnés par des chasses liquidiennes paroxystiques. Les formes "sèches" sont peu fréquentes ; l'absence de diarrhée voire même de stéatorrhée rend le diagnostic difficile. Dans cette forme clinique particulière, les troubles neurologiques sont plus fréquents. Les lésions microscopiques de l'intestin grêle sont cependant identiques, ce qui donne toute sa valeur à la biopsie de grêle.

2) Les douleurs abdominales peuvent précéder la diarrhée de plusieurs mois. Elles siègent volontiers à l'épigastre, n'ont pas d'irradiation ni de type particuliers. Elles s'accompagnent parfois de distension abdominale, de nausées et de vomissements.

3) L'amaigrissement est toujours considérable (certains malades perdent jusqu'à la moitié de leur poids habituel en

quelques mois) Il peut offrir un contraste frappant avec le ballonnement abdominal et les oedèmes des membres inférieurs. Il s'accompagne rapidement d'anorexie et d'asthénie physique et psychique.

4) La fièvre est inconstante, modérée le plus souvent. Lorsqu'elle est élevée, elle coïncide soit avec une grande poussée diarrhéique avec ascite riche en poly nucléaires, soit avec l'éclosion d'une masse ganglionnaire mésentérique palpable dans un tableau de douleurs abdominales violentes.

5) Les signes physiques sont très inconstants. On est frappé par la dénutrition souvent extrême et les stigmates cliniques de l'anémie. On note plus rarement une pigmentation cutanée brunâtre qui prédomine aux parties découvertes et peut atteindre les muqueuses. L'hypotension artérielle est fréquente. Les adénopathies périphériques, déjà présentes à la phase prodromique, envahissent progressivement toutes les aires ganglionnaires sous forme de microadénopathies. Une masse abdominale de siège variable, peut être palpée chez un malade amaigri. Elle répond au mésentère et à ses ganglions tuméfiés. Son apparition et son accroissement rapide dans un tableau de grande pyrexie avec douleurs abdominales, hyperleucocytose et polynucléose neutrophile et sub-occlusion reste un fait rare, mais particulièrement trompeur conduisant à une laparotomie exploratrice en l'absence de diagnostic (104). Les lésions cutanées les plus diverses ont été décrites : urticaire, purpura pétéchiol et ecchymotique, hyperkératose, psoriasis, erythème noueux. Plus spécifiques seraient les nodules sous-cutanés (87). Les oedèmes des membres inférieurs, blancs, plus ou moins fermes, liés à l'hypoprotidémie n'obéissent qu'à une recharge protéique. La splénomégalie et l'hépatomégalie sont rares. L'ascite semble rare. Son mécanisme n'est pas univoque : elle peut être liée à l'hypoalbuminémie, à l'atteinte péritonéale, à l'obstruction du flux lymphatique, à la rupture d'ectasies lymphatiques sur la séreuse recouvrant

l'intestin grêle. On a décrit des ascites puriforme, aseptique, chyleuse ; dans deux cas la richesse en albumine était de 15 à 16 g/l ; on y a démontré la présence de cellules P.A.S. positives (70 - 84 - 94).

II - LES FORMES CLINIQUES

De multiples manifestations témoignent de la diffusion à tout l'organisme du processus pathologique. Elles peuvent s'associer à la symptomatologie digestive ou bien apparaître de façon isolée.

1°/ Manifestations cardio-vasculaires :

Un souffle cardiaque, systolique plus que diastolique, est entendu dans 16 à 25 % des cas, en rapport probablement avec l'endocardite verruqueuse valvulaire si souvent signalée à l'autopsie. Une péricardite cliniquement apparente est rare, bien qu'elle soit de constatation autopsique courante. Elle peut revêtir tous les aspects : de la péricardite aiguë à la péricardite constrictive. Des embolies artérielles multiples sont signalées exceptionnellement. Leur point de départ semble être les lésions d'endocardite qui essaient des emboles (10). Ailleurs les accidents artériels sont d'interprétation délicate et suggèrent l'hypothèse d'une artérite spécifique dans la maladie de Whipple (16).

2°/ Manifestations pleuro-pulmonaires :

La toux sèche, chronique et rebelle, peut être rapportée, par analogie de fréquence, aux petits épanchements pleuraux, souvent infra-cliniques mais retrouvés dans 40 % des autopsies.

3°/ Manifestations neuro-psychiatriques :

Elles peuvent aller de simples modifications de la personnalité aux syndromes pluri-lésionnels complexes. On a décrit des troubles mentaux : démence pré-sénile, encéphalopathies diverses (63), des myoclonies du trijumeau, vélopharyngées, des myorhythmies généralisées, des fibrillations neuro-musculaires (42), des troubles oculaires : ophtalmoplégie avec ou sans atrophie optique, diplopie, signe d'Argyll Robertson,

des hémorragies méningées, des troubles de la déglutition, une hydrocéphalie, un syndrome cordonnal postérieur (61), une hémiplégie par embolie artérielle (10).

Le liquide céphalo-rachidien est normal. L'électroencéphalogramme ne montre pas d'altérations spécifiques.

La dissémination des corpuscules P.A.S. positifs dans le système nerveux central, a été mise en évidence, qu'il existe ou non une symptomatologie neurologique (94).

4°/ Formes incomplètes :

L'absence de diarrhée est rare (10 % des cas), les formes neurologiques sont alors plus fréquentes ; la biopsie du grêle est la clé du diagnostic à une affection neurologique apparemment isolée. Les arthralgies manquent dans environ un quart des cas et ne constituent pas toujours le premier signe de la maladie.

	U.S.A		FRANCE			
	Rev. 114 cas	MAIZEL 12 cas	Rev.31 cas	LORRIAUX 3 cas		
Amaigrissement	95 %	100 %	95 %	+	+	+
Diarrhée	78 %	72 %	90 %	+	+	+
Arthralgies	65 %	90 %	90 %	+	+	+
Douleurs abdominales	60 %	72 %	73 %	+		+
Fièvre	38 %	55 %	40 à 60 %	+	+	
Hypotension :artérielle (< 11/6)	63 %	83 %		+	+	
Adénopathies palpables	52 %	55 %	50 %	+	+	+
Mélanodermie	47 %	36 %				
Météorisme abdominal	47 %	54 %	52 %	+		+
Masse abdominale	24 %	18 %				
Ascite	8 %	0 %				
Splénomégalie	5 %	18 %				
Syndrome de König				+		

TABEAU IV : Evaluation de la fréquence des signes cliniques de maladie de Whipple, en France et aux U.S.A. Le nombre limité de cas français publiés rend ininterprétables certains pourcentages.
Le tableau fait apparaître que la majorité des cas français sont diagnostiqués devant une diarrhée, et reflète l'intérêt du dépistage de la maladie en l'absence de diarrhée, notamment à la phase rhumatologique et/ou devant un tableau neuropsychiatrique.

V. Les examens biologiques

La plupart des examens biologiques visent à mettre en évidence la malabsorption intestinale.

Aucun ne dispense de la preuve histologique.

I°/ Malabsorption lipidique

- La stéatorrhée est le signe fondamental, dépassant largement 5 grammes de graisses totales par 24 heures ; on trouve des chiffres de 8 à 30 grammes par 24 heures. La stéatorrhée est peu influencée par le régime délipidé ou riche en lipides ; l'excrétion quotidienne moyenne des graisses reste sensiblement égale (7).
- La stéatorrhée est d'origine uniquement intestinale comme le prouvent la concentration lipasique et amylasique normale des selles, la présence à la fois de graisses neutres et d'acides gras, (respectivement 50 % et 30 %) ce qui témoigne d'une activité pancréatique normale.
Les études effectuées avec les corps gras marqués et l'épreuve couplée utilisant dans le même temps la trioléïne ^{131}I et l'acide oleïque ^{82}Br objectivent au mieux le déficit parallèle de l'absorption de ces deux substances ; la réponse est typique de malabsorption par entéropathie : courbes sanguines aplaties, excrétion fécale accrue, élimination urinaire effondrée.
- L'activité du pancréas exocrine paraît normale. Elle a été étudiée par recueil de la sécrétion pancréatique sous stimulation par la sécrétine et la pancréozymine ; la teneur du tissu pancréatique en enzymes, étudiée dans un cas était normale. Cependant, chez un malade qui ne présentait ni diarrhée, ni stéatorrhée, on a observé un déficit isolé de l'absorption de la trioléïne avec des courbes sanguines dissociées rappelant celles d'une atteinte pancréatique. Deux autres malades avaient sous traitement, corrigé la malabsorption de l'acide oleïque avant celle de la trioléïne. De telles constatations, dont nul autre

exemple n'est relaté, témoignent peut-être, contrairement à l'opinion classique, d'un déficit enzymatique du pancréas exocrine associé à l'entéropathie (7). Une insuffisance en lipase pourrait aussi s'expliquer par un déficit en entérokinase.

- Par ailleurs, deux malades avaient une courbe d'absorption sanguine correcte de la trioléine ^{131}I contrastant avec une élimination fécale pathologique. On a émis l'hypothèse que la stéatorrhée s'expliquerait aussi par un processus d'entéropathie exsudative lipidique au moins en partie et à certains moments de son évolution (7 - 40).

On note une hypocholestérolémie souvent marquée (34 fois sur 43 pour Enzinger et Helwig) parfois considérable (0,75 g/l). Le cholestérol estérifié est également abaissé. Les lipides totaux le sont également, rarement au-dessous de 5 g/l (34). Le dosage des graisses neutres, des acides gras, des phospholipides et des lécithines ne fournit aucun élément valable. Les alpha-lipoprotéines étaient abaissées dans un cas. Quant aux vitamines liposolubles, on a pu noter l'aplatissement de la courbe d'absorption de la vitamine A, quoique inconstant, la baisse du taux sanguin de cette vitamine et du carotène. L'hypovitaminose K, très peu fréquente, est responsable d'un allongement du temps de Quick, corrigible par l'injection parentérale de vitamine K.

2°/ Le métabolisme glucidique est perturbé.

- A) La glycémie est souvent basse (38 % des cas) (70).
- B) L'hyperglycémie provoquée per os objective une flèche d'hyperglycémie inférieure à 0,30 g/l dans un peu plus du quart des cas.

Mais d'autres paramètres peuvent interférer tels captation hépatique, utilisation périphérique du glucose rendant nécessaire de comparer avec la courbe d'hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse.

- C) L'absorption du lactose est fréquemment perturbée.

D) Le test au D-xylose est un test simple et d'un grand intérêt : il consiste à faire ingérer 25 grammes de D-xylose dans 500 cc d'eau et à recueillir les urines des 5 heures suivantes.

La xylosurie normale est alors de $5,7 \pm 1,4$ g. En cas de malabsorption, la xylosurie est inférieure à 2,50 g, soit 10 % de l'apport. Ce test suppose un fonctionnement hépatique et rénal satisfaisant. En cas de maladie de Whipple, ce test est perturbé dans 78 % des cas (70).

E) L'absorption du Tréhalose pourrait être le seul test vraiment pathologique (105). Comme d'autres disaccharides, le tréhalose doit être hydrolysé au niveau de la bordure en brosse des entérocytes avant d'être absorbé sous forme de glucose. La tréhalase a une activité enzymatique de même ordre que la lactase, de sorte que l'abaissement généralisé du taux des disaccharidases tel qu'on peut l'observer dans la maladie de Whipple (27), explique la malabsorption du tréhalose comme celle du lactose.

3°/ Le métabolisme des protides

Il n'existe pas vraiment de test valable pour apprécier l'absorption des protides : un des tests proposés est l'épreuve à la méthionine de Water et Metais. Le test à la sérum-albumine marquée au chrome 51 intra-veineuse permet d'apprécier les pertes intestinales de protéines (Test de Waldmann: normal environ 1 % dans les selles recueillies pendant 4 jours). Ce test est fondamental au cours des entéropathies exsudatives protidiques où l'on trouve un pourcentage trop élevé de radioactivité dans les selles. Dans la maladie de Whipple, il résulte de cette exsudation protidique une hypoprotidémie constatée dans plus de 50 % des cas s'aggravant au fur et à mesure de l'évolution, jusqu'à 22 g/l dans une observation (34). L'hypoalbuminémie

est quasi constante avec inversion du rapport albumine/globuline ; l'électrophorèse met en évidence la chute de l'albumine et l'augmentation des globulines. L'immunoélectrophorèse et l'ultra-centrifugation ont montré essentiellement une augmentation des IgA aux dépens des deux autres globulines (26). L'augmentation des glycoprotéines sériques, notamment des mucoprotéines, parfois très importante, plaide en faveur de la maladie de Whipple dans le diagnostic d'une malabsorption : les séromucoïdes (normal 80 à 100 mg/ml) sont à un taux double voire quadruple.

4°/ Vitamines et minéraux

L'absorption de la vitamine B 12 est le plus souvent déficitaire. Le test de Schilling consiste en l'ingestion d'une dose de vitamine B 12 marquée au cobalt 60 et à mesurer le pourcentage éliminé dans les urines de 24 heures. Normalement, il est supérieur à 10 % de la dose ingérée, inférieur à 7 % en cas de malabsorption et cette diminution n'est pas modifiée par l'adjonction de facteur intrinsèque. Elle témoigne d'une atteinte iléale.

La malabsorption éventuelle de l'acide folique peut être étudiée par le test de Figlu (acide formimino glutamique) après charge en histidine.

Le dosage du fer sérique met souvent en évidence une hyposidérémie même s'il n'y a pas de saignement occulte décélable : elle témoigne d'une carence martiale par malabsorption liée d'une part à l'atteinte jéjunale, d'autre part à un défaut d'ionisation du fer du fait de l'achlorhydrie gastrique souvent associée (7).

Le coefficient de saturation de la sidérophylle est effondré.

L'hypocalcémie est fréquente, liée vraisemblablement à un défaut d'absorption de la vitamine D et à l'hypoprotidémie. Dans un cas, la calcémie était basse et n'augmentait pas à l'épreuve de charge calcique intra-veineuse, témoignant d'une

ostéomalacie sans toutefois la moindre traduction radiologique. La phosphorémie est habituellement normale.

5°/ Les grands désordres hydro-électrolytiques sont rares, consécutifs à des chasses diarrhéiques sévères aggravés par des vomissements parfois. Hyponatrémie, hypokaliémie, chute des bicarbonates, hémococoncentration avec oligurie, hyperazotémie et tendance au collapsus réclament une réanimation urgente. En dehors de ces circonstances, l'équilibre est maintenu sauf pour le pool potassique : on signale avec une certaine fréquence une discrète hypokaliémie (34).

6°/ D'autres perturbations sont à signaler :

- A) L'hypo ou l'achlorhydrie gastrique est une complication fréquente des syndromes de malabsorption. Dans la maladie de Whipple, elle serait mise en évidence dans 80 % des cas (7). Elle est bien moins fréquente dans la maladie coeliaque. Un point intéressant est le caractère réversible de cette anomalie sécrétoire gastrique. Aucune étude concernant la gastrine n'a été faite à notre connaissance.
- B) L'accélération de la vitesse de sédimentation est souvent nette. Une vitesse de sédimentation normale serait un argument contre le diagnostic (47).
- C) Les perturbations hématologiques concernent :
 - . la lignée rouge :
L'anémie est quasi constante ; il s'agit habituellement d'une anémie modérée, légèrement microcytique, hypochrome (contrairement à la maladie coeliaque où elle est macrocytique, hyperchrome) avec un myélogramme normal et sans réticulocytes circulants.
Le mécanisme est parfois mal élucidé : il peut n'y avoir aucune hémorragie digestive occulte, ni hyposidérémie ; les examens immunologiques (test de Coombs) et la recherche de cellules L E sont négatifs, sauf dans un cas. ; un raccourcissement de la durée de vie

des hématies marquées au ^{51}Cr a été signalé (51) avec une teneur normale en cholinestérase et en glucose-6-phosphate deshydrogénase. Un tableau d'hypersplénisme a été noté (70).

• la lignée blanche :

Une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile est fréquente, des chiffres de 30.000 globules blancs/mm³ ont été signalés. La leucocytose peut être normale.

On a rapporté des cas avec éosinophilie, d'autres avec une lymphocytose relative et absolue, un cas d'hyper-splénisme avec leuco-neutropénie.

• la lignée mégacaryocytaire :

Les plaquettes sont normales quantitativement et qualitativement.

D) Il existe souvent une insuffisance surrénale fonctionnelle comme dans tout syndrome de malabsorption. L'excrétion urinaire des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxystéroïdes est diminuée. Les épreuves dynamiques normales prouvent le caractère fonctionnel. On conçoit le mécanisme de la mélanodermie.

E) Malgré la diffusion fréquente du matériel P.A.S. positif au niveau du foie, la biologie hépatique est le plus souvent normale en ce qui concerne la bilirubinémie, les phosphatases alcalines, l'épuration de la B.S.P. ; les gammaglobulines sériques sont augmentées, avec inversion du rapport albumine/globulines. L'hypocholestérolémie, l'hypoprothrombinémie sont des conséquences de la malabsorption intestinale.

Les perturbations de la biologie hépatique semblent liées à des lésions secondaires à la dénutrition : stéatose, déplétion glycogénique, cirrhose. Comme ces lésions ont été des découvertes d'autopsie, il serait souhaitable d'étudier de façon systématique l'épuration de la B.S.P. et d'effectuer une laparoscopie avec biopsie hépatique lorsque la pente d'épuration est anormale.

VI - Les examens radiologiques

1/ L'examen radiologique du grêle au cours des malabsorptions permet de distinguer trois grands syndromes anatomo-radiologiques suivant que les lésions atteignent principalement la muqueuse, la sous-muqueuse, ou la musculuse.

Dans la maladie de Whipple, il s'agit précisément d'une hypertrophie du chorion de la muqueuse qui se traduit radiologiquement par un épaissement des valvules conniventes. Mais des aspects radiologiques variés au cours de l'évolution sont observés. Nous développerons pour cette raison les trois grands syndromes anatomo-radiologiques.

A) L'atrophie muqueuse constitue le substratum anatomique du "grêle fonctionnel" qui bien que non spécifique se rencontre le plus souvent au cours de la maladie coeliaque ou de la sprue tropicale ; il s'agit d'un aspect anormal de tout le grêle associant des altérations dynamiques et muqueuses :

- . altérations dynamiques : hyper ou hypokinésie, hyper ou hypotonie,

- . altérations muqueuses :

- a) disparition du relief muqueux. Le jéjunum perd son aspect penné en feuille de fougère, les plis deviennent irréguliers et progressivement tout relief muqueux disparaît, le jéjunum prend un aspect iléal, ses contours deviennent parfaitement lisses ; les anses, plus ou moins hypotoniques se moulent les unes contre les autres (signe du moulage).

- b) dilatation intestinale. C'est le critère essentiel du diagnostic. Le diamètre de la lumière est supérieur à 3 cm. La dilatation serait proportionnelle au degré d'évolution de la maladie.

- c) la floculation de la baryte signe l'hypersécrétion et la stase : il s'agit d'une fragmentation du produit de

contraste en petites taches irrégulières donnant un aspect moucheté, en flocons de neige à ne pas confondre avec les petits grains barytés fins et réguliers qui restent souvent entre les valvules dans les conditions normales.

d) la segmentation de la colonne barytée est également un signe de grande valeur, mais tardif.

B) L'épaississement des valvules

Ce deuxième grand syndrome radiologique est à distinguer du syndrome de grêle fonctionnel. Quelle que soit la lésion anatomique responsable de l'épaississement muqueux ou sous-muqueux, le diagnostic repose sur un signe positif fondamental : l'épaississement des valvules conniventes et sur deux signes négatifs (Tabl. V).

L'épaississement des valvules au-delà de 2 mm est facile à observer, soit sur tout le trajet à travers l'opacité de la lumière intestinale, soit sur les bords de l'anse où l'on voit qu'elles sont plus larges que les espaces barytés qui les séparent. Cet élargissement des valvules est exactement l'inverse de ce que l'on observe au cours du "grêle fonctionnel". Les deux éléments négatifs sont également importants pour le diagnostic : ce sont l'absence de dilatation et l'absence de segmentation. Par contre, l'hyper-sécrétion entraîne souvent un certain degré de floculation qui gêne parfois l'interprétation ; le risque de confusion avec un aspect de grêle fonctionnel est alors grand.

Au cours de la maladie de Whipple, ce syndrome radiologique s'explique par l'infiltration macrophagique du chorion de la muqueuse et la stase lymphatique. On décrit également un aspect très finement granité de la muqueuse qui pourrait traduire un épaississement extrême des villosités, mais l'interprétation de cette image muqueuse est souvent gênée par un certain degré de floculation dû à l'hyper-sécrétion.

C) L'atrophie de la musculature comme elle est réalisée

par exemple en cas de sclérodermie à localisation intestinale, ne s'observe pas en cas de maladie de Whipple.

2/ Les signes radiologiques osseux sont le plus souvent discrets ou absents : ostéoporose à prédominance sous chondrale et parfois discrets pincements des interlignes articulaires. Kelly et Weisiger ont signalé, dans une revue de 64 cas, 18 atteintes radiologiques des sacro-iliaques : fusion des interlignes, bilatérale mais non symétrique, sans tendance évolutive à long terme (55).

3/ La lymphographie par voie bi-pédieuse est constamment pathologique (Tabl.VI). On rapporte :

- . l'hypertrophie des ganglions lombo-aortiques, et l'aspect ponctué de certains ganglions, le blocage ganglionnaire (16),
- . l'hyperplasie manifeste des différents groupes ganglionnaires tant lombaires qu'iliaques, avec richesse des réseaux le premier jour, progression fragmentée, absence d'image structurale spécifique (74),
- . l'hypertrophie ganglionnaire diffuse évoquant une maladie de système avec une volumineuse masse ganglionnaire dont les mottes iodées sont éclatées et séparées par de grosses lacunes (93).
- . des ganglions lombo-aortiques hypertrophiés et un aspect en semoule (92),
- . les manifestations lymphographiques simulaient une néoplasie maligne dans un cas (44).

4/ L'artériographie coelio-mésentérique s'est révélée pathologique pour deux de nos trois malades atteints de maladie de Whipple. En effet avant tout traitement, chez deux malades en pleine phase d'évolution de leur syndrome de malabsorption, nous avons observé des retours veineux précoces et massifs.

Il est remarquable que chez ces deux malades, l'artériographie soit redevenue normale après respectivement 19 et 20 mois de traitement par les antibiotiques.

De telles anomalies n'ont jamais été signalées dans la littérature. La seule observation détaillant une artériographie mettait en évidence l'intégrité de l'artère mésentérique supérieure et un rétrécissement du tronc coeliaque près de son origine du à une compression ganglionnaire vérifiée lors d'une laparotomie exploratrice (16).

	U.S.A. (MAIZEL)	LORRIAUX		
Epaississement des valvules duodénales/jéjunales	100 %	+	+	+
Dilatation duodénale /jéjunale	33 %		+	
Floculation et segmentation de la baryte	58 %	+	+	+
Refoulement de l'estomac/duodénum	8 %			

TABLEAU V : Aspects radiologiques de l'intestin grêle au cours de la maladie de Whipple.

	CASSIN	MATUCHANSKY	SEBBAH	SCOTTO	GOLD	LORRIAUX Obs.		
	1 cas	1 cas	1 cas	1 cas	1 cas	1	2	3
Hypertrophie des ganglions lombo-aortiques	+	+	+	+	+	+	+	+
Hypertrophie des ganglions iliaques externes	non	+				+	+	+
Aspects de ponctuation homogène	+	+		+				+
Aspects lacunaires, inhomogènes		+	+		+	+	+	
Blocage lymphatique	+	-				-	-	-
Richesse des réseaux	+	+				+	+	+

TABLEAU VI : Aspects lymphographiques au cours de la maladie de Whipple dans 8 cas.

VII- EXAMENS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

— — — — —

I - AUTOPSIE

Les premières constatations datent de 1907 avec l'observation princeps de Whipple et il est remarquable que les pièces d'autopsie aient pu être conservées pendant 54 ans, jusqu'à ce que Yardley y découvre les cellules S.P.C. (Sickle-like particle cells) colorées par le P.A.S. (106).

A) Les renseignements macroscopiques sont les suivants (66-72) :

L'aspect général du malade est remarquable par la cachexie extrême, les adénopathies périphériques, la pigmentation cutanée plus ou moins marquée.

L'abdomen contient en général un épanchement clair ou lactescent.

Le mésentère est épais, contenant de gros ganglions (2 à 3 cm de diamètre) surtout visibles le long de la racine. A la coupe, beaucoup de ces ganglions sont excavés et remplis d'un matériel crémeux, d'autres sont petits et compacts. Les canaux lymphatiques sont dilatés. La citerne de Pecquet et le canal thoracique sont normaux.

L'intestin est augmenté de volume ; sa paroi épaissie laisse couler un liquide lactescent à l'ouverture. Les valvules conniventes sont inégales, parfois atrophiées sur toute leur étendue. La muqueuse est jaune, lisse ou hérissée de villosités blanc jaunâtres qui à la loupe sont plus ou moins atrophiées. Les ulcérations sont rares. Le colon paraît normal. A l'étage sus-mésocolique, estomac et duodénum sont peu modifiés. La rate est modérément et inconstamment augmentée de volume avec une périsplénite fibreuse. Le foie est parfois pâle en rapport avec une stéatose, et plus ou moins augmenté de volume.

Le tractus uro-génital est normal, les surrénales parfois sont hypertrophiées.

Le thorax contient, à l'ouverture de la plèvre un peu de sérosité. Les poumons ont une coloration normale. Les muqueuses respiratoires sont parfois un peu grenues. Le coeur est parfois augmenté de volume. Une péricardite sérofibrineuse existe dans 3/4 des cas. Des végétations petites, fermes, jaunâtres siègent sur la face supérieure des valves mitrales et plus rarement des sigmoïdes aortiques, point de départ possible de certaines thromboses artérielles (10).

Le crâne contient des méninges normales ou un peu épaissies. Le fait le plus particulier dans certaines observations est la présence de petits dépôts sous-épendymaires gros comme des têtes d'épingle.

Les aspects macroscopiques se résument en trois points :

- . Prépondérance entéro-mésentérique, avec en particulier des adénopathies kystisées.
- . Notion de maladie générale avec des atteintes hépatiques, spléniques, endocardiques, sous-épendymaires.
- . Intégrité apparente de certains viscères.

B) Les constatations microscopiques qui retiennent l'attention, après autopsie sont de trois sortes :

a) l'accumulation de cellules très particulières dans les tissus. Ces cellules, "foamy- cells de Whipple", sont claires, spumeuses, disposées en amas plus ou moins volumineux dans les espaces conjonctifs. Elles ont les caractères morphologiques des histiocytes. L'intestin grêle est constamment atteint : duodénum 58 % des cas, jéjunum 100 %, iléon 95 %, (72). La localisation des histiocytes est la lamina propria et la sous-muqueuse. On en trouve dans le rectum et dans le chorion du colon, mais beaucoup moins ; de même l'estomac est peu touché. Par contre, les ganglions hypertrophiés en sont largement pourvus, tant les adénopathies mésentériques que

périphériques. D'autres organes sont également atteints avec une fréquence variable : le foie au niveau des espaces portes et le long des sinusoides, la rate autour des corpuscules de Malpighi, le pancréas exocrine avec respect des îlots de Langerhans, les surrénales dans la région sous-capsulaire. Le thorax est également touché par l'infiltration histiocytaire ; celle-ci est décelée dans les cloisons inter-alvéolaires, dans le tissu sous-pleural, dans les petites végétations endocarditiques, dans le myocarde, dans la lame sous-épicardique. Le cerveau est atteint notamment sous l'épendyme au niveau des granulations, sur la leptoméninge, de même le cervelet autour des cellules de Purkinje. Malgré la diffusion très grande du processus d'infiltration histiocytaire, certains tissus sont en général respectés : surtout l'appareil génito-urinaire, la vésicule biliaire, les glandes endocrines, surrénales exceptées. La peau est également épargnée.

b) L'infiltration histiocytaire touche tous les ganglions périphériques ou profonds. De plus, les ganglions mésentériques kystisés contiennent une substance acidophile, riche en débris graisseux et leur paroi est devenue fibreuse et infiltrée de graisses neutres, colorées par le Soudan III, l'Oil Red O et le Noir Soudan B. Les lymphatiques sont dilatés dès leur origine dans la lamina propria de l'intestin et leur paroi est épaissie.

c) Enfin certains tissus subissent les conséquences métaboliques de la maladie : le foie est le siège d'une stéatose souvent massive ; la peau, respectée par l'infiltration histiocytaire, est riche en pigment mélanique.

En conclusion, l'atteinte digestive est prépondérante avec un tube intestinal épaissi et des ganglions mésentériques volumineux et kystisés. L'unité lésionnelle est une infiltration histiocytaire diffuse mais touchant avec prédilection les éléments conjonctifs de certains tissus.

II - LES ARGUMENTS HISTOLOGIQUES SONT INDISPENSABLES AU DIAGNOSTIC.

A) La biopsie jéjunale par voie orale est techniquement simple, facile à répéter, indolore. Elle est surtout fiable puisque le jéjunum est atteint de façon quasi constante, ce que démontrent les constatations autopsiques.

Examinées à la loupe, les villosités intestinales sont petites, trapues, déformées en massue.

Les lésions histologiques sont caractéristiques :

a) la lamina propria est le siège d'une intense prolifération histiocytaire. Ces histiocytes contiennent un matériel granuleux très fortement coloré par la méthode de Schiff à l'acide périodique (8) ; ce sont de grosses granulations P.A.S. positives qui criblent le cytoplasme du macrophage. Ces granulations sont les corpuscules décrits par Siéracki (94), bien séparés les uns des autres, de 2 à 5 microns, tantôt arrondis, tantôt falciformes, d'où le sigle S.P.C. (Sickle like particule cells) donné à ces corpuscules. La coloration de Gram est à peu près superposable à celle du P.A.S. et doit être appliquée aux coupes histologiques dans la maladie de Whipple.

b) la lamina propria apparaît criblée de larges vacuoles graisseuses, optiquement vides, colorées par le Soudan III et le noir Soudan B. Ces dépôts lipidiques ont valu longtemps à la maladie son nom de lipodystrophie intestinale. Ces vacuoles sont parfois bordées d'un endothélium et correspondent alors à un chylifère dilaté.

c) les lymphocytes et les plasmocytes sont mal étudiés en microscopie optique du fait de la prolifération macrophagique. Ils sont mieux étudiés en microscopie électronique.

d) les villosités intestinales apparaissent très déformées,

épaissies en largeur et diminuées de hauteur, comme empâtées. Longtemps considérée comme intacte dans la maladie de Whipple, la villosité présente des degrés d'atrophie variables : l'atrophie villositaire est souvent de degré 2 ou 3 (66), l'aplatissement de l'épithélium de surface peut être comparable à celui d'une maladie coeliaque (31).

B) La biopsie ganglionnaire est susceptible d'affirmer le diagnostic. Les adénopathies périphériques sont facilement biopsiables, elles sont présentes dans 50 à 75 % des cas (70 - 37).

Des ganglions mésentériques peuvent être prélevés au cours d'une laparotomie, leur hypertrophie est constante (105) ; ces ganglions, volumineux ou non, ont une tranche de section pâle ou grisâtre qui laisse échapper un liquide opalescent. Les ganglions mésentériques sont volontiers volumineux, de 4 à 5 cm voire plus, et creusés de pseudo-kystes qui contiennent un liquide huileux.

Histologiquement, on met en évidence de nombreux macrophages à inclusions falciformes P.A.S. positives décrites par Siéracki, réagissant à la coloration de Gram et des gouttelettes lipidiques, comme dans la lamina propria de l'intestin grêle.

La biopsie ganglionnaire périphérique n'est pas toujours très fiable (84 - 22 - 70 - 105), comme nous le verrons au chapitre du diagnostic différentiel. Par contre les prélèvements chirurgicaux de ganglions mésentériques sont tout aussi significatifs que la biopsie jéjunale.

C) La biopsie rectale est sans valeur réelle en microscopie optique : des histiocytes à corpuscules P.A.S. positifs de Siéracki y sont parfois observés (45). L'atteinte rectale est moins fréquente que l'atteinte du grêle et certains histiocytes rectaux peuvent, en dehors de la maladie de Whipple, contenir des petits amas P.A.S. positifs (45 - 66). En cas de maladie de Whipple, ils prennent la coloration de Gram (66).

D) La biopsie synoviale ne montre pas d'histiocytes P.A.S. positifs caractéristiques, malgré la diffusion large de ces cellules dans l'organisme. Deux observations font état pourtant de cellules P.A.S. positives dans la synoviale (28 - 107), malheureusement sans étudier la coloration de Gram, ni l'ultrastructure du matériel P.A.S. positif.

III - LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE a beaucoup contribué à une meilleure connaissance de la maladie de Whipple. Les premières constatations ultrastructurales ont abouti à suspecter l'origine bactérienne de l'affection (106 - 23 - 62 - 15). On note la présence, au sein du chorion de la muqueuse, d'éléments figurés ayant les caractères ultrastructureux d'une bactérie ; bâtonnets d'environ 1,8 microns de long sur 0,24 à 0,27 microns de large, avec une enveloppe pariétale de 300 à 350 Å circonscrite par une membrane périphérique, une partie centrale avec un cytoplasme, un matériel nucléaire, une vacuole. Ces structures bactériennes sont libres ou phagocytées. Les éléments figurés intacts sont relativement peu nombreux et s'observent dans le milieu extra-cellulaire.

A) Les histiocytes sont le support des S.P.C., corpuscules P.A.S. positifs de Siéracki si caractéristiques en microscopie optique. Ils sont le lieu de capture et de dégradation des bactéries ; les différentes images ultrastructurales observées dans les histiocytes permettent de comprendre la dynamique de la lyse bactérienne :

- une première phase de cette activité s'exerce en deux points de la cellule : la surface externe se déprime autour des bactéries extra-cellulaires pour les incorporer dans une vacuole de pinocytose, et d'autre part, les membranes lisses se forment près de l'appareil de Golgi pour former des lysosomes primaires, riches en enzymes hydrolytiques.

- une deuxième phase est la fusion de ces lysosomes primaires et des vacuoles de pinocytose contenant des bactéries : l'ensemble de ces deux structures fondues l'une dans l'autre constitue le lysosome secondaire.

- une troisième phase est la dégradation des bactéries dans ces lysosomes secondaires : d'abord les germes sont agglutinés puis fortement homogénéisés, leur membrane se rétracte et se plisse (79). Les bactéries paraissent se vider de leur contenu et seules persistent les membranes qui vont constituer des empilements extrêmement complexes sous la forme de paquets filamenteux entassés dans les lysosomes puis de dépôts pratiquement amorphes très finement

fibrillaires ou tubulaires, donnant des aspects en empreintes digitales. La réaction des polysaccharides très positive au début de la dégradation diminue progressivement (79). Les lysosomes secondaires semblent pouvoir fusionner entr'eux et atteindre ainsi une taille considérable. Les stades ultimes de dégradation se traduisent par la disparition progressive des profils membranaires et la teneur en polysaccharides diminue considérablement. Il semble exister un processus d'excrétion par les histiocytes, comme en témoigne l'abondance de granules à contenu polysaccharidique dans les espaces inter-cellulaires (79). Ces quelques notions permettent de comprendre les colorations du P.A.S. et de Gram : les nombreux lysosomes secondaires à contenu bactérien sont l'homologue ultrastructural des corpuscules P.A.S. positives de Siéracki en microscopie optique. Le P.A.S. colore les produits de dégradation bactérienne alors que le Gram colore les bactéries non lysées ; cela explique que la coloration au P.A.S. soit plus intense.

B) Les cellules immunologiquement compétentes : lymphocytes et plasmocytes

a) La pauvreté en plasmocytes du chorion de la muqueuse intestinale a été remarquée par de nombreux auteurs (31 - 75 - 50 - 18). Nous-mêmes avons observé une disparition des plasmocytes à IgA et IgG et une diminution du nombre de plasmocytes à IgM sur une biopsie jéjunale examinée en immunofluorescence (1ère obs.).

Pour Pagès, les plasmocytes sont sombres avec des signes d'activité sécrétoire et sont en contact très étroit avec les histiocytes ; ils forment avec les lymphocytes et les polynucléaires un infiltrat cellulaire disposé en couronne autour des nodules histiocytaires (79).

Pour Cerf, les plasmocytes seraient déplacés vers le versant sous-muqueux au contact de la musculaire muqueuse, comme cela a été constaté chez deux malades, la barrière plasmocytaire

ne serait pas détruite mais seulement modifiée dans sa topographie (18). D'ailleurs, les taux d'IgA dans la lumière intestinale restent normaux (18).

Des bactéries ont été observées exceptionnellement dans des cellules de morphologie plasmocytaire (92 - 76). Dans le premier cas, elles étaient intactes et les auteurs évoquent une pénétration passive sans intervention de mécanismes phagocytaires, une telle pénétration pouvant néanmoins traduire une modification des propriétés de ces plasmocytes (92). Dans un autre cas, les bactéries étaient lysées jusqu'à donner des inclusions à contenu lamellaire, en "empreintes digitales" dans des cellules de morphologie plasmocytaire (ergastoplasme très abondant en citernes parallèles, large zone de Golgi, fréquente disposition en mottes de la chromatine nucléaire)(76) ; pour les auteurs, ces cellules, qui ont une double potentialité, sécrétoire et macrophagique, posent le problème du cadre nosologique dans lequel elles doivent être rangées : la définition du plasmocyte exclut la phagocytose, le terme d'histiocyte est difficile à employer pour des cellules ayant la morphologie du plasmocyte. Cependant en d'autres circonstances, cette double différenciation, sécrétoire et macrophagique, a été observée d'une part dans des cellules mésenchymateuses hépatiques au cours d'une cirrhose humaine (91) ; d'autre part dans un granulome expérimental chez le cobaye (83).

b) Les lymphocytes de la lamina propria subissent des modifications moins spectaculaires. En même temps qu'une pauvreté en plasmocytes, un manque de lymphocytes a été noté (75).

c) Le revêtement épithélial de la muqueuse, apparemment peu touché en microscopie optique, est le siège d'altérations ultrastructurales importantes dans quelques cas.

Dobbins et Ruffin, à plusieurs reprises, notent la présence de myriades de bactéries à l'intérieur des cellules absorbantes ; ces bactéries étaient enfermées dans des vacuoles à divers stades de dégénérescence, les plus "viabiles" étant à la base des cellules (31 - 70).

Laumonier et coll. ont signalé des altérations morphologiques du matériel absorbant : les microvilli deviennent inégaux, courts, trapus, irrégulièrement espacés ou groupés en touffes semblables à celles de la sprue ; leur extrémité est taillée au carré, les structures axiales et le réseau fibrillaire s'effacent. En cours de traitement, on assiste à une réparation de ces structures. L'étude de l'absorption de l'huile de maïs a montré une absorption retardée, inégale et anarchique par l'épithélium de revêtement avec une stase dans les lymphatiques (66).

Heully note aussi, à côté de cellules épithéliales intactes, d'autres dont les microvillosités sont altérées (50).

D) Les espaces inter-cellulaires subissent également des modifications de leur ultrastructure. On y trouve des bactéries intactes (92), avec une réaction oedémateuse inter-cellulaire. On note une hypertrophie du tissu fibreux collagène qui forme une vitrée sous l'épithélium, il se constitue une fibrose qui persiste malgré le traitement antibiotique (66).

E) D'autres localisations de germes ont été signalées grâce au microscope électronique, bacilles circulant librement dans les sinusoides lymphatiques (78), dans des cellules phagocytaires situées dans un lymphatique (92), dans l'endothélium lymphatique sous forme de corps pseudo-lysosomal et dans la lumière d'un chylifère (31), dans l'endothélium capillaire, sous forme également de corps pseudo-lysosomal (56) ; Pagès note que les éléments figurés microbiens intacts sont plus nombreux autour des capillaires lymphatiques et sanguins (79).

IV - HISTOENZYMOLOGIE DU GRELE

Les résultats détaillés des activités enzymatiques de la muqueuse intestinale sont encore peu nombreux et discordants sauf en ce qui concerne l'équipement enzymatique des macrophages.

A) L'équipement enzymatique des macrophages P.A.S. positifs du chorion.

Les macrophages chargés de matériel P.A.S. positif ont de très fortes activités hydrolasiques acides ; phosphatase acide non spécifique et beta-D-glucuronidase (36 - 95 - 91 - 68 - 76 - 39). De telles activités hydrolasiques sont caractéristiques des cellules réticulo-histiocytaires "mobilisées". Ces cellules vues en microscopie électronique sont capables de phagocyter activement les bactéries et d'accumuler les produits de dégradation dans les lysosomes. Sous traitement, les macrophages gardent de fortes activités hydrolasiques acides, pendant plusieurs mois (39). La forte augmentation de ces différentes enzymes lysosomiales peut être considérée comme en relation avec l'activité phagocytaire accrue des macrophages du chorion (76).

Les autres activités enzymatiques des macrophages ont été étudiées avec des résultats différents selon les auteurs : les déshydrogénases (glucose 6 - phosphate-déshydrogénase et les NADH et NADPH-réductases) sont soit augmentées fortement (36) faibles (76 - 95) ou nulles (51). Pour les autres déshydrogénases testées, les réactions sont faibles ou négatives (95 - 51 - 76). Les estérases sont tantôt nulles (51 - 76) tantôt fortement augmentées (36 - 95).

Une activité glucose-6-phosphatase a été notée récemment dans un cas dans les macrophages de la lamina propria (39). Une telle activité n'est révélée normalement que dans un nombre limité d'organes : foie, épithélium tubulaire rénal, épithélium intestinal et cellules beta des îlots de Langerhans et n'a jamais été mise en évidence histochimiquement dans la lamina propria de l'intestin humain.

B) L'équipement enzymatique des entérocytes dans la maladie de Whipple fait l'objet de controverses. Certaines études ne rapportent que des cas isolés et ne signalent que rarement les modifications évolutives qui surviennent sous antibiothérapie ; elles concluent souvent à l'intégrité des systèmes enzymatiques des cellules de la bordure en brosse, (36 - 51 - 92 - 95 - 76).

Toutefois ont été remarqués une absence complète de glucose-6-phosphate-déshydrogénase et d'estérases non spécifiques (51), une diminution plus ou moins nette des activités ATP-ase à pH 9,4 dans les entérocytes (7 - 92).

Des altérations importantes de l'équipement enzymatique de l'épithélium, concernant des enzymes impliquées dans les mécanismes d'absorption (phosphatase alcaline), ou dans le métabolisme glucidique (glucose-6-phosphatase), ont été révélées récemment par l'histochimie (39). Dans cette étude, portant sur 5 cas, les auteurs ont noté une très forte diminution des activités phosphatasiques dans deux cas, tant pour "la phosphomonoestérase alcaline non spécifique" que pour les enzymes spécifiques de l'ATP (ATP-ase) de l'AMP (5' nucléotidase) et du thiamine pyrophosphate (thiamine pyrophosphatase). La distinction qui est faite entre ces différentes enzymes n'est peut-être qu'arbitraire (25 - 32).

Quelle que soit l'identité exacte de l'enzyme révélée par l'histochimie, il semble raisonnable de considérer l'activité phosphatasique alcaline comme intervenant dans les mécanismes d'absorption. Ganter et coll. supposent que la chute de cette activité enzymatique est responsable de l'importante malabsorption constatée. Ils notent également une disparition complète ou partielle de l'activité glucose-6-phosphatase, enzyme normalement très active dans l'épithélium intestinal normal (39).

Les disaccharidases ont été trouvées nettement diminuées et réapparaissaient sous traitement en ce qui concerne la maltase, la sucrase, la lactase (75).

La discordance de ces différentes études ne permet pas de conclure formellement sur l'existence d'un déficit enzymatique entérocytaire. Brice, signalant une diminution de l'absorption des acides aminés et de l'acide palmitique dans plusieurs cas de maladie de Whipple, laissait prévoir des altérations métaboliques (12). Il est possible qu'à un certain stade très évolué de la maladie, un déficit enzymatique entérocytaire soit observé. Dans ces cas, la récupération d'activités enzymatiques normales a été mise en évidence (39).

VIII - Diagnostic

L'éventualité d'un diagnostic post-mortem est devenue exceptionnelle grâce à une meilleure connaissance de la maladie et aux moyens d'investigation dont nous disposons : la biopsie ganglionnaire et la biopsie de grêle par voie orale.

1°/ DIAGNOSTIC CLINIQUE

Les cas diagnostiqués ne le sont souvent encore qu'à la phase d'état lorsque l'altération de l'état général et la diarrhée mettent en jeu le pronostic vital parfois. La maladie étant devenue parfaitement curable, il est encore plus nécessaire d'évoquer le diagnostic à la phase prodromique, souvent longue, de l'affection alors qu'il n'existe encore aucun signe de malabsorption. L'existence de formes atypiques devrait inciter également à une plus large utilisation de la biopsie du grêle pour des affections "non digestives".

A) Le diagnostic à la phase prodromique peut être fait dans les consultations de rhumatologie :

a) Lorsque des manifestations articulaires restent inexpliquées : examen radiologique normal, test au latex et réaction de Waaler Rose négatifs. Déjà la vitesse de sédimentation est accélérée, le taux de séromucoïdes est anormalement élevé (normal 80 à 100 mg/ml).

La biopsie du grêle est déjà caractéristique, comme en témoigne une observation remarquable (5) : un malade ayant subi une exérèse partielle de l'intestin grêle pour occlusion, présente quelques années plus tard une malabsorption. La pièce opératoire, réexaminée, est colorée au P.A.S. : l'infiltration par des macrophages P.A.S. positifs dans la lamina propria signe la maladie de Whipple. La

précession des lésions histologiques intestinales sur les signes cliniques de malabsorption est fondamentale.

b) Lorsque des polyarthralgies sont associées à des douleurs abdominales et/ou des adénopathies périphériques, le tableau ainsi réalisé devient très significatif et le prélèvement biopsique de ganglions apporte la preuve du diagnostic pour peu qu'on pratique une coloration par le P.A.S. La biopsie jéjunale, là encore, confirmera le diagnostic.

En l'absence de coloration par le P.A.S., les diagnostics évoqués à ce stade sont : rhumatisme articulaire aigu, polyarthrite rhumatoïde, arthrose, collagénose.

B) Le diagnostic à la phase d'état

Le seul critère formel de la maladie de Whipple, comme à la phase prodromique, est la preuve histologique. La difficulté du diagnostic est donc très variable selon le tableau clinique réalisé :

a) Un tableau de malabsorption intestinale avec diarrhée chronique, stéatorrhée et altération de l'état général est évocateur de maladie de Whipple lorsque s'y associent :

- des antécédents ou/et la coexistence de polyarthralgies.
- des antécédents ou/et la coexistence de toux chronique.
- des adénopathies périphériques.
- une augmentation du taux de séromucoïdes.

b) Les formes atypiques, rares, sont de diagnostic très difficile. L'absence de diarrhée avec malabsorption réalise la forme dite sèche qui peut se manifester par une symptomatologie polymorphe, notamment neurologique, thoracique (pleurale et/ou péricardique). Si les troubles ainsi notés restent isolés, sans symptomatologie abdomino-digestive et à fortiori sans adénopathies biopsiables, le diagnostic

restera en suspens. C'est pourquoi certains auteurs pronent la biopsie du grêle dans les affections cachectisantes d'étiologie non précisée ; dans ces formes atypiques, les lésions histologiques sont caractéristiques, autant que dans les formes typiques.

c) Les formes tumorales pures sont également de diagnostic délicat : la palpation d'une masse abdominale, de volume variable (de la taille d'une tête foetale dans un cas) développée souvent lentement, parfois brutalement dans un tableau pseudo-chirurgical avec douleur et fièvre, peut conduire tantôt à évoquer une maladie de Hodgkin, un hémato-sarcome, tantôt à intervenir chirurgicalement. Dans ce dernier cas, les constatations opératoires rétablissent un diagnostic correct. Dans les autres cas, on a souvent recours à une lymphographie qui va objectiver la présence d'adénopathies rétropéritonéales dont l'aspect doit conduire à une biopsie de grêle et au diagnostic.

d) Toutefois, il ne faut pas perdre de vue que la maladie de Whipple se discute presque toujours en présence d'une malabsorption. La biopsie de grêle avec coloration par le P.A.S. permet d'éliminer d'autres maladies responsables d'une malabsorption et caractérisées par une atteinte de l'épithélium et/ou du chorion villositaire.

1/ Atteinte de l'épithélium

a) La maladie la plus fréquemment responsable d'une telle atteinte chez l'adulte, dans nos régions du moins, est la maladie coeliaque ou entéropathie au gluten. Elle se caractérise par une atrophie villositaire le plus souvent totale et par une infiltration inflammatoire importante du chorion. Elle est sensible au régime sans gluten.

b) La sprue tropicale, de mécanisme mal connu, est également responsable d'une atrophie villositaire importante. Le contexte étiologique est bien sûr évocateur.

c) Il existe certaines atrophies villositaires non sensibles au régime sans gluten et d'étiologie totalement inconnue, telle la sprue collagène.

2/ Atteinte du chorion

En dehors de la maladie de Whipple, certaines affections peuvent être responsables d'anomalies du chorion de l'intestin grêle. Elles se caractérisent par des signes plus ou moins spécifiques :

a) Dilatation des canaux lymphatiques :

- hémoréticulopathies
- lymphangiectasie intestinale primitive

b) Infiltration par des éléments cellulaires anormaux en quantité ou en qualité :

- Plasmocytes : Maladie des chaînes lourdes alpha
- Mastocytes : Mastocytose

c) Dépôts de substance anormale, nécessitant des colorations spéciales : Amylose.

d) Carences immunitaires, nécessitant l'utilisation de techniques d'histo-immunofluorescence :

- Carences globales en immunoglobulines intestinales
- Carences sélectives en IgA.

2°/ DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le syndrome biologique de malabsorption est franc dans 90 % des cas.

L'absence de stéatorrhée se rencontre dans moins de 10 % des cas, elle ne doit pas faire rejeter le diagnostic.

Une vitesse de sédimentation normale serait un argument contre le diagnostic de maladie de Whipple (47).

Rappelons la valeur de l'augmentation des séromucoïdes.

3°/ DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

a) En pratique, le diagnostic de la maladie de Whipple est assuré par la biopsie. Trois organes sont particulièrement

propices : le grêle, le rectum et les ganglions périphériques. Le chorion de l'intestin grêle est le tissu le plus riche en cellules S.P.C. ; celles-ci s'accumulent en amas compacts dans les axes villositaires et le chorion profond.

Pour faire le diagnostic, il faut, quel que soit le tissu examiné (66) :

- exiger un nombre assez élevé de cellules P.A.S. positives,
- reconnaître l'aspect des grosses granulations P.A.S. positives abondamment réparties dans le cytoplasme avec leur forme particulière qui leur a valu le sigle S.P.C. (Sickle-like Particule cells),
- compléter par la coloration de Gram qui montre de nombreux corpuscules intra et extra-cellulaires, souvent Gram positifs.

b) La biopsie ganglionnaire peut très bien ne pas être diagnostique si l'on n'évoque pas la maladie de Whipple (105). Il est arrivé que des granulomes ou des foyers de macrophages à inclusions P.A.S. positives aient été observés mais n'aient pas été reconnus comme tels (30) ou qualifiés d'anormaux mais non spécifiques (44) ou confondus avec une sarcoïdose (96). Dans une revue de la littérature (34) sur onze cas où une biopsie ganglionnaire périphérique a été pratiquée, plus de 50 % des cas sont rapportés à une hyperplasie réactionnelle et 30 % des cas à une inflammation granulomateuse non spécifique.

c) Les granulations contenues dans des mastocytes sont également P.A.S. positives mais plus fines que les particules falciformes de Siéracki (S.P.C. cells), caractère qui doit éviter la confusion (105). Ceci est valable également pour les histiocytes rectaux qui peuvent contenir des petites inclusions P.A.S. positives en dehors de la maladie de Whipple. Dans ces cas, la coloration de Gram est négative. Mais cette coloration de Gram peut être négative dans une authentique maladie de Whipple, si un traitement antibiotique a été

institué par hasard avant la biopsie diagnostique (34).

d) Le diagnostic des formes partiellement traitées peut être d'une grande difficulté : les germes extra-cellulaires disparaissent rapidement sous antibiothérapie, les macrophages P.A.S. positifs sont plus nombreux dans le chorion profond de la muqueuse jéjunale. En cas de doute chez un malade ayant reçu un traitement antibiotique intempestif, il faut rechercher, en microscopie électronique, les aspects classiques de lyse bactérienne pour affirmer la maladie de Whipple.

4°/ LE DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE

1) Le transit baryté du grêle montre un signe positif majeur, l'épaississement des valvules conniventes qu'il faut rechercher parmi des signes qui en imposent pour un aspect de grêle fonctionnel. Outre la maladie de Whipple, on discute les autres infiltrations : 1) amyloïdose, 2) mastocytose, 3) certaines hypogammaglobulinémies, 4) l'oedème observé en cas d'hypoprotidémie (cirrhose), au cours du syndrome de Zollinger Ellison et de la lambliaze, 5) enfin, les dilatations lymphatiques de la paroi intestinale.

2) La lymphographie par voie bi-pédieuse peut faire évoquer par certains aspects une maladie de Hodgkin, un lymphosarcome, notamment lorsqu'il existe des images de ganglions lacunaires, de ganglions volumineux mal structurés, de ganglions amputés (44 - 74).

IX. ETIOPATHOGENIE

1. Etiologie

Bien que la nature microbienne de l'affection ait été pressentie par Whipple, on avait émis diverses hypothèses : un blocage du canal thoracique ou des canaux lymphatiques mésentériques, un trouble de l'absorption ou du métabolisme des lipides au niveau de l'intestin grêle, d'où le nom de lypodystrophie intestinale longtemps donné à la maladie de Whipple. La découverte du matériel P.A.S. positif avait fait supposer un trouble, sans doute héréditaire, de l'absorption et du métabolisme des hydrates de carbone et plus particulièrement des mucopolysaccharides au niveau de la muqueuse intestinale. Certains auteurs évoquaient une absorption intestinale anormale de la mucine, d'autres une altération de la substance fondamentale des cellules de la muqueuse avec libération de mucopolysaccharides anormaux. Conscients du caractère généralisé de l'affection, certains ont voulu la rattacher au groupe des collagénoses, d'autres y ont vu une réticulo-endothéliose diffuse à matériel P.A.S. positif avec deux possibilités : soit une réticulo-endothéliose primitive à prédominance intestinale et gangliomésentérique, soit une réaction macrophagique diffuse secondaire au passage lymphatique et sanguin d'une glycoprotéine anormale, la maladie restant primitivement intestinale, peut-être d'origine génétique.

I°/ LA THEORIE BACTERIENNE, déjà envisagée par Whipple dans sa publication de 1907 (coloration à l'argent) a pu être confirmée dès 1961 (23 - 106 - 62 - 56 - 14). Cette théorie est appuyée par les points suivants :

1) La présence de corps bacilliformes dans la lamina-propria, intra et extra-cellulaires, en dehors d'un traitement antibiotique.

2) La disparition des corps bacilliformes extra-cellulaires, rapidement sous traitement antibiotique.

3) La présence de corpuscules Gram-positifs superposables aux corpuscules P.A.S. positifs.

4) L'efficacité remarquable des antibiotiques.

La nature du germe en cause n'est pas correctement déterminée.

A/ L'ANALYSE MORPHOLOGIQUE en microscopie électronique montre qu'il s'agit la plupart du temps de bactéries Gram-positives ; la coque dense qui les enveloppe paraît correspondre à la paroi bactérienne proprement dite et par son épaisseur et son homogénéité, elle offre les caractères propres aux bactéries Gram-positives (89 - 43 - 88). Il est parfois possible d'y discerner une striation longitudinale, une ébauche de stratification mais pas l'organisation lamellaire caractéristique des bactéries Gram-négatives (89 - 29 - 20 - 101). La nette densification qui marque la limite interne de cette paroi paraît englober le feuillet externe de la membrane cytoplasmique, dont le feuillet interne apparaît ainsi distinct dans les bactéries extracellulaires. La membrane cytoplasmique s'individualise plus nettement dans les bactéries incluses dans les vacuoles de phagocytose ; à l'image de la membrane unité, elle offre un aspect trilamellaire, avec cependant une épaisseur un peu plus grande, de l'ordre de 80 à 90 Å. Un seul fait morphologique pourrait s'inscrire en faveur du type Gram-négatif, c'est le mode de division par simple étranglement de la paroi sans formation d'une cloison (89). De nombreuses publications font état de bactéries Gram-positives où la vérification de l'affinité tinctoriale a été faite sur les coupes en microscopie optique (23 - 62 - 14 - 3). Quelques auteurs ont observé des bactéries Gram-négatives (60 - 98) et ont même noté une organisation lamellaire de la paroi bactérienne. La seule analyse morphologique fait envisager que le germe en cause n'est peut-être pas unique.

Les images observées dans les macrophages montrent bien la transformation progressive des vacuoles de phagocytose ; les inclusions les plus jeunes sont constituées par des amas

de germes agglutinés, circonscrits par une membrane simple. La deuxième étape est la lyse bactérienne où les bactéries paraissent se vider de leur contenu ; seules persistent les membranes qui constituent des empilements extrêmement complexes. La troisième étape est constituée par la coalescence des vacuoles élémentaires en volumineuses cavités renfermant les empilements membranaires. Les stades ultimes de dégradation se traduisent par la disparition progressive des profils membranaires dans les inclusions dont la teneur en polysaccharides diminue considérablement (79). Au total restent des formations de petite taille, arrondies ou ovoïdes, d'aspect homogène, dans lesquelles le matériel glucidique paraît s'accumuler ; il semble aussi exister un processus d'excrétion du matériel dégradé comme en témoigne l'abondance des granules à contenu polysaccharidiques dans les espaces inter-cellulaires (14 - 79) mais on évoque aussi la possibilité d'une élaboration cytoplasmique réactionnelle de la cellule-hôte au contact des amas microbiens en lyse (106 - 56).

Les inclusions P.A.S. positives résultent de la dégradation des bactéries mais le caractère P.A.S. positif n'est pas synonyme de matériel glucidique ou glycoprotéique provenant des parois bactériennes ; diverses substances contenant des lipides insaturés, des phospholipides peuvent donner la même réaction (82). La membrane plasmique apparaît résistante et persiste longtemps (98), mais peut-être ne constitue pas les sacs membranaires résiduels qui pourraient résulter d'une véritable condensation des matériaux libérés par la dégradation bactérienne. En tous cas, la dégradation de la paroi permet de comprendre la négativation de la coloration de Gram pour les bactéries incluses dans les vacuoles de phagocytose.

Une telle surcharge en résidus bactériens s'observe également dans la lèpre, la tuberculose, le rhinosclérome (3).

Dans la maladie de Whipple, elle persiste assez longtemps malgré l'antibiothérapie (62 - 3 - 98) ce qui a fait suggérer, à l'image d'une thésaurismose un déficit enzymatique, qualitatif ou du moins quantitatif, pour les enzymes impliquées dans la destruction bactérienne (89).

B/ L'ISOLEMENT DU GERME présumé responsable a été pratiqué par différents auteurs : en France un corynebacterium anaerobium a été isolé à partir d'un ganglion inguinal spécifiquement atteint (14). Ce germe répondait aux caractéristiques des bacilles reconnus dans le grêle en microscopie électronique. La transmission expérimentale de la maladie n'a jamais été réalisée chez l'animal mais le germe déclenche chez le cobaye et chez le lapin (15 - 67) une hyperplasie des cellules réticulaires avec séquestration de matériel P.A.S. positif. A la suite des travaux de Caroli et Prévot, de nombreuses publications comportant des études bactériologiques ont montré qu'il est très difficile d'isoler un germe et que les germes sont en fait très divers : corynebacterium anaerobium (14 - 56 - 60 - 77), corynebacterium acnes, espèce proche d'anaerobium (89), hemophilus (60), Escherichia coli, enterocoque, clostridium, streptocoque atypique (21 - 56 - 57 - 70). Ces germes ont été cultivés à partir de broyats de biopsies intestinales larges ou ganglionnaires, d'hémocultures ou de matériel autopsique. Leur mise en évidence a toujours nécessité des conditions particulières (prélèvements chirurgicaux, repiquages successifs en milieux divers, lenteur de développement).

2°/ LA THEORIE IMMUNITAIRE

Cerf (19) fait remarquer que la plupart des germes isolés sont des saprophytes et émet quelques doutes quant à leur pathogénicité sans pour autant nier l'intervention du facteur bactérien.

En effet la théorie bactérienne fait l'unanimité mais ne permet pas à elle seule de répondre aux questions suivantes : pourquoi la maladie de Whipple est-elle si rare ? pourquoi les cas rapportés ne proviennent que des U.S.A et de l'Europe Continentale ? pourquoi une très grande majorité de malades sont-ils de sexe masculin, adultes d'âge moyen, de race blanche ?

A ces questions, nous ajouterons celle de la répartition géographique locale de la maladie : il est surprenant que deux de nos trois patients aient toujours habité des villages voisins dans la banlieue sud d'Amiens à un kilomètre l'un de l'autre (13). Rubin a rapporté deux cas chez des sujets ayant vécu à plusieurs années d'intervalle dans la même ferme (85). Maizel signale le chiffre important de sept cas dans un rayon de 32 kilomètres autour de Fayette-ville (70) et Basile (communication personnelle) nous a signalé quatre cas.

De telles constatations mériteraient une étude épidémiologique poussée.

Il existe chez le chien une maladie apparemment très voisine de la maladie de Whipple (58). Cette affection réalise un aspect de pseudo-rectocolite hémorragique avec de nombreuses adénopathies mésentériques volumineuses. Elle se caractérise histologiquement par la présence dans le chorion de la muqueuse colique, de macrophages chargés de substance P.A.S. positive. Cette affection réagit peu et mal au traitement antibiotique montrant que le facteur bactérien n'est pas seul en cause ; il semble y avoir un désordre primitif intéressant les macrophages. Par analogie, on évoque un désordre immunologique pour la maladie de Whipple.

1) Etude de la fonction des plasmocytes

Les plasmocytes de l'intestin grêle produisent une immunoglobuline A (IgA) qui joue normalement un rôle important

dans les défenses anti-bactériennes locales au niveau de la barrière intestinale. Dans la maladie de Whipple, le nombre de plasmocytes du chorion de la muqueuse intestinale est considérablement diminué (31 - 50 - 46 - 18). Dobbins et Ruffin suggéraient une déficience immunitaire chez ces malades, spécialement en IgA. On peut se demander si la rareté des plasmocytes est secondaire à l'encombrement du chorion par les macrophages P.A.S. positifs (50 - 46). Les trois classes de cellules (IgA, IgG, IgM) sont en fait détectées (46) mais rares.

En phase de rémission, les plasmocytes réapparaissent souvent normaux en nombre et en morphologie. Les taux d'IgA du suc intestinal sont normaux (18 - 46).

Scotto et coll. rapportent dans des plasmocytes intestinaux des images fréquentes d'invasion bactérienne, dans un cas de maladie de Whipple, et ne trouvent comme explication qu'une pénétration passive liée à une modification qualitative de ces plasmocytes (92).

2) L'immunité humorale

a) Immunoglobulines sériques : les résultats sont variables selon les auteurs : l'IgA est normale ou plus souvent augmentée et revient à la normale sous traitement. Les autres résultats sont discordants. Aucune explication n'est fournie. Une diminution des taux d'IgM après traitement paraît fréquente (73 - 46 - 75).

b) La synthèse d'anticorps anti-diphtériques était normale, mais aucune réponse à la toxine tétanique n'a été obtenue en phase active (46). La synthèse d'anticorps anti-tétaniques est redevenue normale à la phase de rémission indiquant probablement que cette défaillance était secondaire à la maladie.

c) Un cas d'agammaglobulinémie avec maladie de Whipple a été décrit (2). Ce fait tendrait à démontrer que l'immunité humorale ne joue qu'un rôle très accessoire au cours de la maladie de Whipple.

3) L'immunité cellulaire

a) Il existe une lymphopénie initiale qui se répare constamment sous antibiothérapie et ne peut donc être retenue comme facteur pathogénique. Cette lymphopénie semble secondaire à une perte intestinale de lymphocytes comme dans la lymphangiectasie intestinale.

b) Le test de transformation lymphoblastique en présence de phytohémagglutinine (P.H.A.) a été étudié dans quelques cas : Maxwell trouve une réponse diminuée à 58 % par rapport au témoin (75). Cerf trouve une diminution moindre chez trois malades (70 % - 78 % - 80 %) et considère que le test est normal (18). Une telle anomalie n'aurait rien de spécifique car elle a été décrite dans l'intolérance au gluten. L'observation de Groll est originale : un déficit de l'incorporation de l'³H-uridine dans le R.N.A. en réponse à la P.H.A. indique un trouble de l'activation initiale des lymphocytes (46). Le sérum du patient intervient dans le déficit d'incorporation puisqu'il déprime la réponse de lymphocytes normaux.

Il semble exister des facteurs sériques bloquants, capables d'influencer la réponse des lymphocytes à la P.H.A. (46). Ceci a été observé aussi dans la maladie coeliaque (9).

c) L'immunité retardée a été peu étudiée en France. Cerf trouve des tests cutanés subnormaux (18). A l'inverse, Groll décèle des perturbations persistantes après traitement (46) ; chez son malade, le rejet d'homogreffes cutanées est plus lent que normalement et les biopsies faites à leur niveau montrent une réaction immunologique d'intensité moyenne. Chez ce même malade, l'injection intra-dermique de divers antigènes ne donne absolument aucune réaction pour trois de ces antigènes. Martin et coll. ont testé sept sujets atteints de maladie de Whipple (73) : cinq d'entr'eux ne présentaient aucune réaction retardée mesurable aux vingt trois antigènes utilisés. Les deux autres sujets avaient des réactions notablement diminuées. Ces faits suggèrent

une altération partielle primitive (génétique) ou acquise, des mécanismes immunitaires cellulaires responsables de l'hypersensibilité retardée. La survie prolongée des malades atteints de maladie de Whipple à des âges moyens ou avancés, concorde également avec une faiblesse relativement modeste des fonctions immunes-cellulaires. Une incapacité totale primitive de l'immunité cellulaire entraînerait invariablement la mort à un âge précoce.

4) La fonction macrophagique

La prolifération des cellules macrophagiques est remarquable chez les sujets atteints de maladie de Whipple en période active. Il est également intéressant de noter la persistance de quelques macrophages contenant de nombreuses particules en "empreintes de doigt" chez les malades en rémission durable depuis cinq à onze ans (62 - 3 - 98).

Les techniques immunologiques indiquent que les antigènes sont d'abord "reconnus" par les macrophages puis "captés, ingérés et digérés" par les macrophages. Puis le macrophage donne un complexe antigène-R.N.A. qui, probablement, stimule les lymphocytes et les plasmocytes pour qu'ils fabriquent les immunoglobulines ou les anticorps.

Un trouble de la fonction macrophagique a été envisagé comme hypothèse pathogénique de la maladie de Whipple : les macrophages sont capables de "reconnaître, capter, ingérer" les bactéries mais on peut se demander s'ils sont capables de les réduire en fragments antigéniques qui puissent stimuler les lymphocytes. Ce stade de la réponse immunitaire n'a jamais pu être étudié faute de technique adéquate.

Les tentatives de Cerf pour isoler et cultiver des macrophages à partir de biopsies de grêle sont restées ininterprétables et l'étude de la phagocytose des particules de latex par les polynucléaires a montré des chiffres subnormaux (69 % pour un témoin à 91 %) (19).

Jacoby a observé l'incapacité des macrophages de maladie de Whipple à adhérer au verre. Les autres paramètres de l'immunité cellulaire se normalisent sous thérapeutique mais l'anomalie macrophagique persiste (53).

L'hypothèse d'une anomalie de la phagocytose permettrait de rapprocher la maladie de Whipple de la maladie granulomateuse létale infantile caractérisée cliniquement par une prédisposition excessive aux infections, anatomiquement par la présence de foyers suppurants multiples et de granulomes dans les organes parenchymateux ; bactériologiquement cette maladie est due à des germes saprophytes, "peu pathogènes" qui sont habituellement éliminés par les phagocytes. Les leucocytes sont capables de phagocyter mais incapables de détruire les germes ; l'anomalie est mise en évidence par l'épreuve au N.B.T. (nitrobleu de tétrazolium).

Dans la maladie de Whipple, la réponse des macrophages au stade aigu représente soit une réponse compensatrice, soit une réponse incontrôlée (73). Les macrophages sont la première ligne de défense et coopèrent avec les lymphocytes vierges pour la reconnaissance immune.

L'incapacité des macrophages à digérer complètement les bactéries et/ou les antigènes bactériens est une hypothèse souvent formulée.

D'autre part, une faiblesse relative du mécanisme lymphocytaire pourrait conduire à une confiance inhabituelle en la phagocytose macrophagique qui, avec l'augmentation du besoin de réponse induite par la croissance de nouvelles bactéries, permettrait une mobilisation macrophagique majeure capable de contrôler, mais non d'éliminer les micro-organismes, d'où l'infiltrat inflammatoire caractéristique de la maladie de Whipple et de la lèpre lépromateuse. L'antibiothérapie, diminuant la charge du système phagocytaire, permet une remise en place des systèmes défensifs de l'intestin ou le développement d'une immunité sécrétoire suffisante.

En effet, malgré l'antibiothérapie, des particules en "empreintes digitales" subsistent des années après, ce qui laisse penser qu'un petit nombre de bactéries, jamais mises en évidence en microscopie électronique, persistent par intermittence.

Il semble exister un défaut primitif ou secondaire de la fonction des macrophages ; on ne dispose pas à l'heure actuelle de méthode pour cultiver les macrophages, ni pour tester leur fonction.

En définitive, l'étiologie de la maladie de Whipple demeure incertaine bien qu'une infection microbienne soit responsable. Le mécanisme de l'infection pourrait être un trouble immunologique, primaire ou secondaire. Il serait intéressant d'étudier le pouvoir pathogène expérimental chez des animaux porteurs d'un trouble de l'immunité retardée.

2 - Pathogénie

I°/ LA PORTE D'ENTREE originale des germes n'est pas déterminée. Diverses hypothèses ont été formulées.

- Un passage trans-épithélial ? les observations de bacilles plus ou moins altérés dans les cellules absorbantes sont-elles en faveur d'une voie de pénétration intestinale (106 - 31 - 103) ?

Kent et coll. (56) notent la présence des bacilles dans la lumière intestinale, dans le matériel protéiforme attaché à la surface des cellules épithéliales. Trier et coll. (99), Scotto et coll. (92) observent des organismes dans les espaces inter-cellulaires mais considèrent qu'il s'agit d'artéfacts.

Certains pensent que les bactéries pourraient traverser la membrane intestinale par intermittence, expliquant

qu'elles soient rarement observées dans l'épithélium.

Certaines bactéries seraient ainsi dans les lysosomes épithéliaux, d'autres seraient capables de traverser la membrane basale, apparaissant dans les espaces intercellulaires de la lamina propria (78). A partir de là, elles pourraient suivre deux directions, soit être phagocytées par les histiocytes, soit traverser l'endothélium lymphatique pour gagner les ganglions (59).

Un cheminement à partir de la lumière du grêle peut se concevoir de différentes façons :

- 1) à travers le cytoplasme d'une cellule bordante mais sans altération du germe,
- 2) par une brèche laissée par la lyse d'un entérocyte ; de telles brèches sont effectivement rencontrées, mais sans bactérie à leur niveau,
- 3) par une rupture des complexes jonctionnels interentérocytaires ; leur solidité et leur continuité rendent cette hypothèse moins concevable (92).

Monges et coll. rapportent un cas de maladie de Whipple associé à une anguillulose et suggèrent que les larves créent des lésions de la muqueuse capable de favoriser le passage des bactéries de la lumière intestinale dans la lamina propria (76).

- L'invasion bactérienne de l'épithélium intestinal viendrait de la lamina propria pour certains auteurs (31 - 92). La colonisation endogène de la lamina propria à partir d'une porte d'entrée lointaine est une hypothèse à envisager si l'on considère que les bactéries sont nombreuses autour des capillaires, parfois observées libres ou phagocytées dans un lymphatique (56 - 92), dans le canal thoracique (97) et dans les ganglions (31 - 59 - 80). Ces différentes localisations ne renseignent pas sur le sens du cheminement de l'infection.

2°/ PATHOGENIE DU SYNDROME ARTICULAIRE

Le rhumatisme de la maladie de Whipple prend place aux côtés de ceux de la rectocolite ulcéro-hémorragique, de la maladie de Crohn, des court-circuits iléo-coliques, de syndrome carcinoïde parmi ces rhumatismes d'origine intestinale qui sont de pathogénie mystérieuse (41 - 1 - 11 - 55 - 65 - 28).

On invoque habituellement, comme pour les atteintes rhumatismales des autres entéropathies :

soit une origine infectieuse, bactérienne à point de départ peut-être intestinal, ou viral comme dans le syndrome uréthro-oculo-synovial.

soit l'intervention de phénomènes immunologiques ou allergiques.

La nature bactérienne des manifestations articulaires n'est peut-être pas à exclure puisque des cellules histiocytaires à inclusions P.A.S. positives ont été observées dans des synoviales (17 - 107 - 28). Ces cas restent isolés et ne comportaient pas d'étude ultramicroscopique visant à montrer la nature bactérienne éventuelle des inclusions P.A.S. positives. Une biopsie synoviale au genou dans notre observation n° 2 montrait une synoviale hyperplasique avec une prolifération histiocytaire sans P.A.S. positivité.

On pourrait rappeler que dans 30 % des cas de polyarthrite rhumatoïde, il existe des dépôts de substance P.A.S. positive dans les ganglions. Cette analogie offre un réel intérêt de réflexion et de recherche.

3°/ PATHOGENIE DE LA MALABSORPTION

L'atrophie villositaire, plus ou moins marquée en microscopie optique, pourrait faire invoquer une simple réduction de la masse cellulaire épithéliale. En fait, la malabsorption est nette même en cas d'atrophie incomplète.

Les différentes hypothèses pathogéniques concernant la

malabsorption doivent tenir compte des données récentes de microscopie électronique et d'histoenzymologie du grêle (31 - 19 - 79 - 50 - 39 - 66):

Les cellules épithéliales sont fonctionnellement anormales car il y a diminution de l'absorption des acides aminés et de l'estérification des acides gras par la muqueuse intestinale (12).

Des bactéries plus ou moins altérées ont été observées à l'intérieur des entérocytes (31 - 106 - 92).

Les microvillosités sont inégales, courtes et épaisses parfois groupées en touffes semblables à celles de la sprue et ces altérations ultra-structurales se réparent sous traitement (39 - 66 - 19 - 50).

Des altérations importantes de l'équipement enzymatique de l'épithélium concernant des enzymes impliquées dans les mécanismes d'absorption (phosphatase alcaline) ou dans le métabolisme glucidique (glucose 6 - phosphatase) ont été observées dans quelques cas corroborant les études ultra-structurales (39).

De telles études, confrontant l'aspect ultra-structural des microvillosités et l'histoenzymologie, méritent d'être poursuivies, non seulement pour la maladie de Whipple, mais encore pour les autres syndromes de malabsorption intestinale.

La pathogénie des altérations entérocytaires appellent plusieurs hypothèses :

- La disparition des germes extracellulaires, en particulier de la basale hépithéliale, parallèle à la récupération morphologique et fonctionnelle des cellules, suggère que les bactéries jouent un rôle pathogène sur l'épithélium absorbant, par plusieurs mécanismes : parasitisme cellulaire, action toxique, compétitive ou inhibitrice des enzymes bactériennes, induction de phénomènes immunitaires locaux (39).

* On peut envisager également des phénomènes d'anoxie cellulaire plus ou moins marquée, liée à la présence des macrophages. Dans le même sens, l'existence d'une ischémie intestinale chronique pourrait induire des troubles trophiques et une diminution des défenses locales, ce d'autant que la possibilité d'une artérite spécifique a été discutée (79 - 16).

Les vaisseaux sont enserrés dans un feutrage de macrophages P.A.S. positifs avec au sein de leur paroi une infiltration macrophagique et une fibrose souvent hyaline (71). La présence de bacilles dans l'endothélium vasculaire a été mise en évidence en microscopie électronique (77). Le même processus est à l'origine des atteintes cardiaques (endocardiques, myocardiques, péricardiques) et vasculaires.

Nous avons observé dans deux cas sur trois des retours veineux mésentériques précoces et massifs après artériographie coelio-mésentérique. L'existence de shunts artério-veineux dans la paroi intestinale serait une hypothèse séduisante pour expliquer l'anoxie tissulaire, responsable de la malabsorption par déficit fonctionnel entérocytaire, (Obs. 1 et 2). Le mécanisme de formation de ces shunts artério-veineux est totalement inconnu.

X. TRAITEMENT

Les antibiotiques ont radicalement transformé le pronostic de la maladie de Whipple, et tous les auteurs sont unanimes pour leur reconnaître la vertu de guérir une affection autrefois inéluctablement mortelle.

Les problèmes résident moins dans le choix de l'antibiotique que dans la durée du traitement avec notamment la définition des critères de guérison.

On a utilisé avec succès le chloramphénicol, la tétracycline, l'auréomycine, l'ampicilline et la pénicilline ordinaire.

Le schéma thérapeutique de Duke University Medical Center préconisait 1,2 million de pénicilline G et 1 g de streptomycine par jour pendant 10 à 15 jours, suivi de tétracycline à raison de 1 g par jour pendant 10 à 12 mois (70). Ce schéma trop rigoureux a conduit à des échecs. Des résistances à la tétracycline ont été observées (99 - 21).

Julien et coll. en France, testant la sensibilité de *Corynebacterium anaerobium* in vitro préconisent avant tout érythromycine ou spiramycine mais encore oléandomycine, auréomycine, tétracycline à des doses suffisantes : 1,5 à 2 g par jour, sans hésiter à les associer ou à les remplacer si l'évolution le réclame (54).

1°/ La réponse aux antibiotiques est souvent spectaculaire et rapide :

A) La réponse immédiate est une amélioration de l'état clinique, la diarrhée cesse en 2 à 7 jours, les arthralgies en 5 à 30 jours ; un malade fébrile depuis 6 mois était

redevenu apyrétique le premier jour. A la fin du premier mois, les malades peuvent reprendre leurs activités habituelles, la prise de poids atteint 2 à 3 kg.

Au cours du premier mois, le signe le plus frappant sur le plan anatomopathologique est la disparition des bacilles du milieu extra-cellulaire à l'examen ultra-microscopique de la lamina propria du grêle. Mais la quantité de macrophages P.A.S. positifs dans le chorion et les altérations muqueuses restent identiques en dépit de l'amélioration clinique.

B) La réponse ultérieure au traitement antibiotique prolongé est une rémission clinique complète sans diarrhée, ni fièvre, ni arthralgies et avec une prise de poids progressive.

La stéatorrhée est corrigée en 4 à 8 mois (4) ; ce délai paraît fonction de la dose d'antibiotique car un malade recevant seulement 0,25 à 0,50 g de tétracycline a eu une stéatorrhée persistante pendant 2 ans (33).

L'hypoalbuminémie, l'hypocholestérolémie, l'hypoprotéinémie, l'hypocalcémie se corrigent en 6 à 8 mois, l'anémie se répare complètement sous simple antibiothérapie (70).

L'absorption du D-xylose et celle de la vitamine B 12 se normalisent.

L'entéropathie exsudative protidique serait corrigée rapidement comme le montrent les niveaux normaux ou sub-normaux de sérum albumine marquée dans les selles dès la 3ème semaine de traitement (64). Bien entendu, la leucocytose et la vitesse de sédimentation se normalisent.

Les anomalies radiologiques du grêle disparaissent lentement : l'épaississement du chorion de la muqueuse qui se traduit radiologiquement par un élargissement des valvules conniventes, persiste plusieurs mois sous traitement.

Les anomalies histologiques et ultramicroscopiques de la muqueuse jéjunale sont extrêmement lentes à disparaître, contrairement aux signes cliniques :

- aucun corps bactérien n'a été décrit dans la lamina propria chez les malades en rémission prolongée, induite par les antibiotiques.

- de même les cellules épithéliales ne renferment plus de bactéries après 5 à 8 semaines de traitement antibiotique et les quelques altérations fonctionnelles de la bordure en brosse étudiées in vitro (activité disaccharidasique, absorption d'acide aminé, estérification d'acide gras) (57 - 27) régressent. La disaccharidase avait retrouvé un niveau normal après trois mois d'antibiothérapie chez un malade (57).

Dans un cas, les cellules absorbantes avaient retrouvé des activités phosphatasiques alcalines normalement rétablies après 8 mois de traitement alors que la glucose-6 phosphatase était encore très altérée (39).

L'infiltration macrophagique dense de la lamina propria et l'épaississement des villosités ne change pas au cours des deux premiers mois de façon significative. Il faut attendre 3 ou 4 mois pour observer des macrophages P.A.S. positifs moins nombreux et des villosités un peu moins grosses.

Après 12 à 18 mois de traitement antibiotique, la muqueuse retrouve un aspect définitivement normal : l'architecture des villosités est remodelée et seulement des amas focalisés de macrophages P.A.S. positifs sont vus dans la lamina propria (99 - 86 - 48). Ces macrophages prennent légèrement le P.A.S. et le bleu alcian, ils sont proches des cryptes et de la musculaire muqueuse. Ils ont disparu du sommet des villosités, là où ils prennent fortement le P.A.S. avant le traitement. Des amas de polynucléaires sont encore présents spécialement dans la zone d'infiltration macrophagique.

Il pourrait y avoir des aspects histologiques variables du jéjunum selon le niveau des biopsies chez les malades en rémission (99). C'est pourquoi des biopsies multiples et répétées sont quelquefois utiles pour affirmer la régression des lésions.

2°/ La durée du traitement antibiotique :

Les rechutes, après des mois ou des années d'antibiothérapie ont été signalées (99 - 33 - 86 - 90) mais des rémissions longues ont été rapportées après une courte antibiothérapie.

L'expérience conduit à recommander 12 mois de traitement au minimum (86), voire 18 mois (54).

Il n'existe actuellement aucun critère spécifique qui permette de décider l'arrêt du traitement :

Les bactéries extra-cellulaires libres dans la lamina propria disparaissent sous traitement en une semaine à trois mois. L'arrêt des antibiotiques peut à ce stade entraîner la rechute (99).

Bayless a traité pendant 14 mois un malade jusqu'à ce que les granules membraneux dans les macrophages ne soient plus visibles en microscopie électronique et il note au même moment la persistance, sous microscope optique, de quelques rares macrophages faiblement P.A.S. positifs (4).

3°/ Antibiorésistance

Deux cas de résistance à la tétracycline (99 - 21) ont été rapportés avec persistance de corps bacillaires extra-cellulaires. La néomycine s'est révélée inefficace chez plusieurs malades qui ont par la suite répondu à d'autres antibiotiques.

4°/ Corticothérapie

La corticothérapie, avant l'utilisation rationnelle des

antibiotiques dans la maladie de Whipple, avait donné quelques résultats. Holt (52) étudiant l'effet de la corticothérapie chez 44 malades signalait 27 % de rémission de plus de 6 mois. Deux malades en rémission depuis respectivement 9 et 10 ans, après le traitement corticoïde, eurent des biopsies jéjunales normales. Le mécanisme d'une action bénéfique possible des corticoïdes n'est pas expliqué dans la maladie de Whipple.

Les corticoïdes et l'A.C.T.H. ne sont actuellement qu'un adjuvant au stade initial lorsque l'état général est alarmant. Ils doivent être interrompus dès que possible.

En définitive, tous les malades bénéficient sans exception d'un traitement antibiotique à dose suffisante et suffisamment prolongé pour éviter les rechutes. Souvent un seul antibiotique suffit ; parfois il faut en associer un deuxième ou changer d'antibiotique.

L'amélioration est spectaculaire sur le plan clinique, jugée sur la reprise pondérale, la disparition rapide de la diarrhée, des arthralgies.

Le nettoyage des lésions histologiques est plus lent et il peut persister dans la lamina propria quelques macrophages faiblement P.A.S. positifs en microscopie optique même après un traitement très prolongé. La décision d'arrêter le traitement antibiotique est prise lorsque l'aspect histologique est satisfaisant. Des biopsies de grêle ultérieures permettent de contrôler à distance l'absence de rechute.

XI- Commentaires

I/ Les trois observations de maladie de Whipple que nous rapportons ont une histoire clinique stéréotypée avec une phase rhumatologique précédant de quelques années un syndrome de malabsorption intestinale. Toutefois, un malade (3ème cas) a un passé arthralgique de 30 ans avant l'éclosion de la diarrhée. Cette longue durée d'évolution est exceptionnelle (FARNAN : 25 ans - CERF : 25 et 28 ans) et tend à prouver que la maladie peut débuter avant l'âge de 30 ans. Le syndrome de König (1er cas) exceptionnel dans la maladie de Whipple, s'explique probablement par la compression extrinsèque du grêle par de volumineuses adénopathies mésentériques. Il justifiait à nos yeux la pratique d'une lymphographie et d'une artériographie digestive.

2/ Dans les trois cas, les lymphographies pratiquées avant et sous traitement confirment l'hypertrophie ganglionnaire des chaînes iliaques externes et lombo-aortiques. L'aspect des ganglions est celui d'un piqueté irrégulier ou en grosses mottes, avec dans le premier cas, des lacunes et l'amputation partielle d'un ganglion. Sous traitement, les ganglions retrouvent progressivement un volume normal et une structure plus homogène, exception faite du premier cas où un ganglion reste partiellement amputé.

Les clichés lymphographiques nous semblent intéressants dans la maladie de Whipple à plusieurs titres :

A) La lymphographie permet un bilan de l'extension ganglionnaire car si les lésions prédominent à l'intestin grêle et aux ganglions mésentériques, elles touchent aussi les

ganglions rétropéritonéaux comme en témoignent trois arguments : les constatations opératoires ou autopsiques autrefois pratiquées, la mise en évidence de macrophages P.A.S. positifs dans le liquide du canal thoracique (97), les constatations lymphographiques (16 - 74 - 44 - 92 - 93).

- B) La lymphographie est faite dans un but diagnostique devant un tableau clinique atypique : Syndrome de König (cas n° 1), formes fébriles, pures, formes "sèches" sans stéatorrhée, formes neurologiques ; dans ces circonstances, on évoque une maladie de Hodgkin, un lymphosarcome mais il convient d'éliminer une maladie de Whipple par des biopsies de grêle, seul moyen de diagnostic positif.
- C) L'intérêt des lymphographies pour la surveillance du traitement n'est pas négligeable à notre avis. En effet la rémission clinique est obtenue en deux à trois mois le plus souvent alors que les ganglions restent hypertrophiés pendant six mois à un an. Parallèlement, l'atrophie villositaire se répare alors que les ectasies lymphatiques sont encore présentes (cas n° 1) sur une biopsie jéjunale. La lenteur de récupération du système lymphatique doit inciter à prolonger le traitement antibiotique. Des bactéries ont été retrouvées après onze mois de traitement dans les ganglions lymphatiques alors qu'elles avaient complètement disparu de la muqueuse intestinale (59). La persistance de dilatations lymphatiques dans les villosités après un an de traitement justifie la poursuite de l'antibiotique malgré la disparition des macrophages P.A.S. positifs (74).
- D) Sur le plan physiopathologique, nos dossiers lymphographiques n'objectivent aucun blocage lymphatique. Dans certaines observations, l'entéropathie exsudative est expliquée en partie par ce processus.

3/ Sur le plan artériographique, nous ne discuterons que la possibilité de shunts artério-veineux dans la maladie de Whipple. On observe un retour veineux massif dans le premier cas. Dans le deuxième cas, on obtient une "trop belle image" également, précoce, de la veine porte et de la veine mésentérique supérieure. Sous traitement, cette anomalie n'est pas retrouvée ; de tels faits n'ont jamais été signalés à notre connaissance. D'éventuels shunts artério-veineux pourraient-ils fournir une explication complémentaire au syndrome de malabsorption ?

4/ Sur le plan immunologique, nos constatations recoupent celles de nombreux auteurs : dans le chorion jéjunal, diminution des plasmocytes à IgM, disparition complète des plasmocytes à IgG et IgA et dans le sang les taux d'immunoglobulines sont augmentés pour l'IgG et l'IgA, le taux d'IgM est normal (Obs. 1). Si l'appauvrissement en plasmocytes du chorion est uniformément admis, il semble que les plasmocytes soient en fait déplacés par l'intense prolifération macrophagique, expliquant probablement que les taux d'IgA du suc jéjunal restent normaux (18).

Deux malades ont une anomalie de test de transformation lymphoblastique suffisamment significative avec des taux de 40 % par rapport à un témoin ; le troisième cas est moins significatif (80 %). La discordance des résultats chez nos malades et ceux de la littérature pourrait s'expliquer par la plus ou moins grande atteinte des facteurs participant à la transformation lymphoblastique comme le suggère la présence dans le sang de maladie de Whipple, d'un facteur bloquant, comme dans l'intolérance au gluten (46). Enfin quelle que soit l'importance du facteur immunologique prédisposant à l'invasion bactérienne, on ne peut manquer de remarquer que le syndrome diarrhéique avait débuté en même temps (1971) chez deux malades habitant très près l'un de l'autre (13). Coïncidence ou non, cette constatation vient

s'ajouter à celles de Rubin (2 cas) (85), de Maizel (7 cas) (70), et de Basile (4 cas) (communication personnelle).

5/ Le traitement antibiotique prolongé pendant un an et demi à trois ans amène une rémission clinique. Il est prématuré de parler de guérison, car dans l'hypothèse d'un déficit immunologique chez ces malades, des rechutes lointaines après arrêt du traitement antibiotique seront peut-être observées.

C O N C L U S I O N

I/ La maladie de Whipple est une maladie générale à prédominance entéro-mésentérique. La facilité avec laquelle peuvent être obtenues des biopsies de grêle doit inciter à la rechercher devant toute diarrhée chronique mais aussi en l'absence de diarrhée, devant un rhumatisme séro-négatif avec adénopathies périphériques, devant une fièvre prolongée, devant un tableau neurologique inexpliqué, devant une affection cachectisante, notamment si le malade est aux alentours de la cinquantaine et de sexe masculin. Dans tous les cas, l'image histologique du grêle est caractéristique.

La guérison est spectaculaire avec la prise orale d'antibiotiques, régulière et prolongée pendant 18 mois au minimum.

2/ La pathogénie de l'affection reste obscure bien que l'étiologie bactérienne soit incontestable. En effet, les facteurs qui prédisposent à l'infection sont inconnus. On pense actuellement qu'il existe une susceptibilité individuelle de l'hôte et on a cherché un trouble immunologique primitif ou secondaire chez les malades atteints de maladie de Whipple. La discordance des résultats concernant l'étude des lymphocytes, des

plasmocytes, des immunoglobulines et de l'immunité retardée ne permet pas de conclure. Actuellement, on s'oriente vers une anomalie de la fonction macrophagique.

3/ Les images lymphographiques et artériographiques présentent un intérêt qui jusqu'alors a été peu ou pas souligné. En effet la lymphographie, utile dans le bilan d'extension ganglionnaire, l'est encore dans un but diagnostique, thérapeutique et physiopathologique.

L'artériographie coelio-mésentérique, dont le temps veineux est perturbé, nous permet de supposer l'existence de shunts artério-veineux mésentériques qui pourraient expliquer en partie la malabsorption.

- 1 ALBOUY R., BENE P., POULETTY J. - Les rhumatismes d'origine digestive - Concours méd., 1972, 94, 538.
- 2 ANTON A.T - Agammaglobulinemia complicating Whipple's disease. Case Report. Ohio Med. J., 1961, 57, 650.
- 3 ASHWORTH C.T., DOUGLAS F.C., REYNOLDS R.C. and THOMAS P.J. - Bacillus-like bodies in Whipple's disease. Am. J. Med. 1964, 37, 481-490.
- 4 BAYLESS T.M. - Whipple's disease : newer concepts of therapy. Advances in Internal Medicine Chicago, 1970, 16, 171-189.
- 5 BECKER F.F., WITTE M.H., TESLER M.A., DUMONT A.E. - Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease). Demonstration of anatomic alterations before onset of symptoms. J. Amer. med. Ass. 1965, 194, 559.
- 6 BERENS S.C., COHEN R.A. et SCHWABE A.D. - Diagnostic problems of partially treated Whipple's disease. Report of a case with isolated deficiency of IgM. - California med., 1969, 110, 477.
- 7 BERNIER J.J. et coll. - Etude métabolique d'un cas de maladie de Whipple. - B.M. Soc. méd. Hôp. Paris, 1960, 76, 425-451.
- 8 BLACK-SCHAFFER B. - Tinctorial demonstration of glycoprotein in Whipple's disease. - Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1949, 72, 225-227.
- 9 BLECHER T.E. & al. - Serum immunoglobulins and lymphocyte transformation studies in coeliac disease. Gut, 1969, 10 : 57-62.
- 10 BONNEVILLE B., VASSALLI P., CORMIER J.M., BENHAMOU J.P. et FAUVERT R. - Maladie de Whipple et embolies artérielles multiples - Arch. Mal. App. Dig., 1962, 51, 731-737.
- 11 BOUTELLIER D. - Les manifestations articulaires au cours des maladies du grêle et du colon - Rev. Praticien. 1967, 17, 757-771.
- 12 BRICE R.S. jr. OWEN E.E and TYOR M.P - Aminoacid uptake and fatty acid esterification by intestinal mucosa from patients with Whipple's disease and non tropical sprue. Gastroenterology, 1965, 48, 584.
- 13 CAPRON J.P., DELAMARRE J., DUPAS J.L et LORRIAUX A. - Deux cas de maladie de Whipple - Nouv. Press. med., 1973, 2, 2478.

- 14 CAROLI J., JULIEN C., ETEVE J., PREVOT A.R., SEBALD M. - Trois cas de maladie de Whipple : remarques cliniques, biologiques, histologiques et thérapeutiques. Etude au microscope électronique de la muqueuse jéjunale. Démonstration de l'origine bactérienne de l'affection. Isolement et identification du germe en cause. Sem. Hôp. Paris, 1963, 39, 1457-1480.
- 15 CAROLI J. et JULIEN C. - La maladie de Whipple - Conception actuelle de sa cause, de son diagnostic et de son traitement. Rev. Prat., 1965, 5 : 599.
- 16 CASSIN - Contributions à l'étude de la maladie de Whipple. Thèse Paris, 1962.
- 17 CAUGHEY D.E., BYWATERS E.G.L. - The arthritis of Whipple's syndrome. Ann. Rheum. Dis., 1963, 22, 327-335.
- 18 CERF M., HUREZ D., MARCHE Cl. (Mme) et DEBRAY Ch. - Etude des plasmocytes de l'intestin grêle au cours de la maladie de Whipple. - Presse méd., 1970, 78, 2127-2130.
- 19 CERF M. - La maladie de Whipple. Etude clinique, bactériologique et biologique. Ann. Gastro. Entero. Hépat. (Paris), 1972, 8, 253-266.
- 20 CESARINI J.P., VANDEKERKOVE, M. FAUCON, R. NICOLI J. - Ultra-structure de la paroi de Neisseria Meningitidis. Ann. Inst. Pasteur, 1967, 113, 833-841.
- 21 CHARACHE P., BAYLESS, T.M., SHELLY, W.M. and HENDRIX, T.R. - Atypical bacteria in Whipple's disease. Trans. Assoc. Amer. Physicians., 1966, 79, 399.
- 22 CHEARS W.C Jr. Smith, A.G and RUFFIN J.M. - Diagnosis of Whipple's disease by peripheral lymph node biopsy. Amer. J. Med., 1959, 27, 351.
- 23 CHEARS W.C. and ASHWORTH, C.T. - Electron microscopic study of the intestinal mucosa in Whipple's disease. Demonstration of encapsulated bacilliiform bodies in the lesions. Gastroenterology, 1961, 41, 129.
- 24 C.P.C. - Case records of the Massachussets General Hospital (case 35 - 1971) - New Engl. J. Med., 1971, 285 : 567.
- 25 CRANE J. and AGUILAR M.J. - Obliterative lymphangitis of the mesentery in Whipple's disease. - Gastroenterology, 1957, 32, 513-527.
- 26 DEBRAY C. - Aspects immunologiques dans la maladie de Whipple. Arch. Franc. Mal. App. Dig., 1969, 58, 584-585.

- 27 DE LARRECHEA I., RAPAPORT M., SCHAPIRA A., MEJIA M.M.R. et CROSETTI E.E. - La biopsie en série du jéjunum dans la maladie de Whipple - Prensa Méd. argent., 1961, 48, 1875-1879.
- 28 DELCAMBRE B., LUEZ J., LEONARDELLI J., PARIS J.C., MAIRESSE M., et J. ROBERT D'ESHOUGUES - Les manifestations artérielles de la maladie de Whipple - Sem. Hôp. Paris, 1974, 50, 847-854.
- 29 DE PETRIS S. - Ultrastructure of the cell wall of Escherichia coli. - J. Ultrastruct. Res., 1965, 92, 247-262.
- 30 DICKINSON C.J., HARTOG M. and SHINER M. - A report of two cases of Whipple's disease diagnosed by peroral small intestinal biopsy. Gut., 1960, 163.
- 31 DOBBINS W.O. and RUFFIN J.M. - A light and electron microscopic study of bacterial invasion in Whipple's disease. Am. J. Pathol., 1967, 51, 225-242.
- 32 EICHOLZ and CRANE - Studies on the organization of the brush border in intestinal epithelial cells. J. Cell. Biol., 1965, 26, 687.
- 33 ENGLAND M.T., FRENCH J.M. and RAWSON A.B. - Antibiotic control of diarrhea in Whipple's disease. A six year follow up of a patient diagnosed by jejunal biopsy. Gastroenterology, 1960, 39, 219-233.
- 34 ENZINGER F.M. and HELWIG, E.B. : Whipple's disease - A review of the literature and report of 15 patients. Virchow Arch. Path. Anat., 1963, 336 : 228.
- 35 FARNAN P. - Whipple's disease - The clinical aspects. Quart. J. Med., 1959, 28, 163.
- 36 FISHER E.R. - Whipple's disease - Pathogenic considerations. Electron microscopic and histochemical observations. J.A.M.A., 1962, 181, 936-403.
- 37 FOROUHAR B. - La réticulo endothéliose de la maladie de Whipple. Etude des ganglions et du tissu adipeux. Ann. Anat. Path. 1957, 2, 402.
- 38 GADRAT J. et coll. - Un cas de maladie de Whipple - Etude clinique, radiologique et ultrastructurale. Bordeaux Med., 1970, 3, 2770.
- 39 GANTER P., Cl. MARCHE, M. DELESQUE, R. LAUMONIER, J. METAYER et M. CERF - Etude histoenzymologique de la muqueuse intestinale dans cinq cas de maladie de Whipple. Evolution sous traitement antibiotique. Ann. Anat. Path., Paris, 1974, 19, 97-116.

- 40 GEFFROY Y., LAUMONIER R. et coll. - Maladie de Whipple - 1ère observation française - Arch. Mal. App. Dig. - Av. 1960, 49, 353-370.
- 41 GHOZLAN R., S. RAMPON et A. RYCKEWAERT - Maladie de Whipple révélée par des arthrites. Nouv. Press. Méd., 1974, 3, 1935-1937.
- 42 GIARD et coll. - La maladie de Whipple - J. SC. Méd. Lille, 1968, 86, 495-499.
- 43 GLAUERT A.M. - The fine structure of bacteria. - Brit. Méd. Bull. 1962, 18, 245-250.
- 44 GOLD R.H. and MARGOLIN F.R. - Lymphographic manifestations of Whipple's disease simulating malignant néoplasme . Report of a case. - Radiology, 1971, 98, 117-118.
- 45 GONZALEZ-LICEA and YARDLEY J.H. - Whipple's disease in the rectum - Light and electron microscopic findings. Am. J. Path., 1968, 52, 1191.
- 46 GROLL A. & al. - Immunological defect in Whipple's disease. Gastroenterology, 1972, 63, 943-950.
- 47 GROSS, J.B., WOLLAEGER, E.E., SAUER W.G., HUIZENGA, K.A., DAHLIN, D.C. and POWER, M.H. : Whipple's disease, report of four cases, including two in brothers, with observations on pathologic physiology, diagnosis and treatment. Gastroenterology, 1959, 36, 65.
- 48 HARGROVE M.D., Jr. VERNER, J.V., SMITH, A.G. HORSWELL, R.R. and RUFFIN, J.M. : Whipple's disease. Report of two cases with intestinal biopsy before and after treatment. - Gastroenterology, 1960, 39, 619.
- 49 HAUSSLER M.R., NAGODE L.A., RASMUSSEN H. - Induction of intestinal brush border alkaline phosphatase by vitamin D and identity with Ca - ATPase. Nature (Lond.), 1970, 228, 1199-1201.
- 50 HEULLY F. et coll. - Maladie de Whipple associée à un mésentère commun. Etude en microscopie optique et électronique - Arch. Franc. Mal. App. Dig., 1967, 56, 1266-1267.
- 51 HOLLENBERG M. - Whipple's disease - A case report with enzyme histochemical and electron microscopic findings. Am. J. Méd., 1962, 32, 448-459.
- 52 HOLT P.R., ISSELBACHER, K.J., JONES, C.M. : The reversibility of Whipple's disease - New England J. Med., 1961, 264, 1335.

- 53 JACOBY - Case records of Massachussets General Hospital - New England. J. Med., 1971, 285, 567-575.
- 54 JULIEN C., CAROLI J. et ETEVE J. - Considérations thérapeutiques et pathogéniques sur la maladie de Whipple. - I - La guérison de la maladie de Whipple par les antibiotiques ? A propos d'un cas personnel traité par l'auréomycine - Arch. Mal. App. Dig., 1963, 52, 31.
- 55 KELLY J.J. and WEISIGER B.B. - The arthritis of Whipple's disease - Arthritis. a. Rheum., 1963, 6, 615-632.
- 56 KENT, T.H., LAYTON J.M. CLIFTON J.A. and SCHELDL, H.P. - Whipple's disease : Light and electron microscopic studies combined with clinical studies suggesting and infective nature - Lab. Invest., 1963, 12, 1163.
- 57 KNOX D.L., BAYLESS T.M., YARDLEY J.H. and CHARACHE P. - Whipple's disease - presenting with ocular inflammation and minimal intestinal symptoms. - Johns Hopkins Med. J., 1968, 123, 175-182.
- 58 KOCH & al - Colitis in a dog ressembling Whipple's disease in man - J. Amer. Vet. Med. Assoc., 1967, 150, 22-6.
- 59 KOJECKY Z., MALINSKY J., KODOUSEK R. et MARSALEK E. - Observations de microbes dans la muqueuse intestinale et dans les ganglions lymphatiques chez un malade atteint de maladie de Whipple suivi pendant 2 ans. Acta. Gastro. Ent. Belg., 1964, 27, 502.
- 60 KOK, N, DYBKAER, R and ROSTGAARD, J : Bacteria in Whipple's disease - Results of cultivation from repeated jejunal biopsies prior to, during, and after effective antibiotic treatment - Acta. Path. Microbiol. Scand., 1964, 60, 431.
- 61 KOUDOURIS S.D., STERN T.N. and UTTERBACK R.A. - Involvement of the central nervous system in Whipple's disease - Neurology, 1963, 13, 398.
- 62 KURTZ S.M., DAVIS, T.D., Jr and RUFFIN, J.M. : Light and electron microscopic studies of Whipple's disease - Lab. Invest., 1962, 11, 653.
- 63 LAMPERT P., TOM M.I and CUMMINGS J.N. - Encephalopathy in Whipple's disease - Neurology, 1962, 12, 65-71.
- 64 LASTER L., WALDMANN T.A., FENSTER L.F. and SINGLETON J.W. - Albumin metabolism in patients with Whipple's disease. J. Of. Clin. Invest., 1966, 45, 637-644.
- 65 LEJEUNE E. - Les manifestations articulaires des affections du colon et de l'intestin grêle - J. Méd. Lyon, 1969, 51, 1811.

- 66 LAUMONIER R., MARCHE Cl. et METAYER J. - Anatomie pathologique de la maladie de Whipple - Ann. Gastro. Entérol. Hépatol (Paris), 1972, 8, 267-278.
- 67 LEVADITI J., PREVOT A.R., CAROLI J. - Particularités histologiques de la corynébactériose du lapin provoquée par *Corynebacterium Anaerobium* (cité par Caroli et Julien dans Rev. Prat., 1965, 5 : 599).
- 68 LOJDA Z., CHMELIK V. - Cytochemistry of the human jejunal mucosa in the norm and in malabsorption syndrome. - Curr. Top. Path., 1970, 52, 1-63.
- 69 MAIRESSE M. - Contributions à l'étude des manifestations articulaires de la maladie de Whipple à propos d'un cas. Thèse Lille, 1973, n° 131.
- 70 MAIZEL H., RUFFIN J.M., DOBBINS W.O. - Whipple's disease : a review of 19 patients from one hospital and a review of the literature since 1950 - Medicine (Balt.), 1970, 49, 175-205.
- 71 MARCHE Cl., METAYER J., LAUMONIER R. : La maladie de Whipple. Evolution des lésions ultra-structurales de la muqueuse intestinale au cours de l'antibiothérapie. A propos de huit observations. Ann. Anat. Path., 1973, 18, 309-328.
- 72 MARCHE Cl., DEBRAY Ch., BOCQUET L. : La maladie de Whipple. A propos d'une autopsie - Sem. Hôp. Paris, 1974, 50, 903-913.
- 73 MARTIN F.F. & al - Immunological alterations in patients with treated Whipple's disease - Gastroenterology, 1972, 63, 6-18.
- 74 MATUCHANSKY C. et coll. - Lymphographie et maladie de Whipple. J. Radiol. Electrol., 1970, 51, 29-33.
- 75 MAXWELL J.D., FERGUSON A., Mc KAY A.M., IMRIE R.C. and WATSON W.C. - Lymphocytes in Whipple's disease - Lancet, 1968, 1 : 887-889.
- 76 MONGES H., REVIL H., DELMONT J., CHAMLIAN A., LAFON J., THOMAS J. BENKOEL-ADECHY L. - Maladie de Whipple chez un sujet atteint de strongyloïdose (anguillulose). Etude Ultra-structurale et histoenzymologique de la muqueuse jéjunale. Arch. Franc. Mal. Dig., 1970, 59, 525-538.
- 77 NORTON et coll. - Caractérisation de *Corynebacterium anaerobium* et démonstration de bacilles dans l'endothélium vasculaire - Dig. Dis., 1971, vol n° 16, 12.

- 78 OLIVA H. & al. - Two cases of Whipple's disease showing clinical and morphological similarity - Gut., 1972, 13, 430-437.
- 79 PAGES A., BALDET P., MARTY Ch., - Dynamique de la lyse bactérienne dans la maladie de Whipple. Etude ultrastructurale Ann. Anat. Path. Paris, 1971, 16, 511-526.
- 80 PAPADIMITRIOU J.M. - Electron microscopic demonstration of organisms in the intestine and mesenteric lymph nodes in a case of Whipple's disease. Aust. Ann. Med., 1965, 14, 155.
- 81 PASTOR, GEERKEN, - Whipple's disease presenting as pleuropericarditis - Americ. J. Med., 1973, 55, 827-831.
- 82 PEARSE H.L. - Maladie de Whipple ou lipodystrophie intestinale - Surgery, 1942, 11, 906-911.
- 83 PERNIS B., BAIRATI A. and MILANESI S. - Cellular and humoral reactions to Freund's adjuvant in guinea-pigs - Pathol. Microbiol., 1966, 29, 837-853.
- 84 PUIITE R.H. and TESLUK H. - Whipple's disease - Amer. J. Med., 1955, 19, 383.
- 85 RUBIN C.E. - Communication orale (1ères Journées niçoises d'hépto-gastro-entérologie)
- 86 RUFFIN J.M., KURTZ, S.M. and ROUFAIL, W.M. : Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease) the immediate and prolonged effect of antibiotic therapy. J.A.M.A., 1966, 195, 476.
- 87 RUTISHAUSER E. et de WECK A. - Réticulo endothéliose cutanée, dans la maladie de Whipple - Dermatologica., 1957, 115, 358-373.
- 88 SALTON M. R.J. - The bacterial cell wall - Elsevier Publishing Comp. Amsterdam, 1965.
- 89 SARLES H., PELOUX Y., TASSO F., LEBREUIL G., TAMALLET J. et FOURNIER - Sur un cas de maladie de Whipple - Etude bactériologique et morphologique - Path. Biol., 1970, 18, 129-140.
- 90 SCHAFFNER F. and SCHERBEL A.L. - Whipple's disease : glycoproteins lipoproteins, and other biochemical studies before and after succesful cortisone therapy. Gastroenterology, 1955, 29, 109.
- 91 SCHAFFNER F. and POPPER H. - A phagocytic and protein-forming mesenchymal cell in human cirrhosis - Nature, 1962, 196, 684-685.

- 92 SCOTTO J. - A propos d'un cas de maladie de Whipple. Etude ultrastructurale avec caractérisation cytochimique des polyssacharides. Path. Biol., 1969, 17, 571-584.
- 93 SEBBAH J.A. - Un nouveau cas de maladie de Whipple. Traitement par les antibiotiques - Thèse Paris, 1964, n° 806.
- 94 SIERACKI J.C., FINE G., Whipple's disease. Observations on systemic involvement - Arch. Path. (Chicago), 1959, 67, 81-93.
- 95 SPIRO H.M., FILIPE M.I., STEWART J.S., BOOTH C.C., PEARSE A.G.E. Functional, histochemistry of the small bowel mucosa in malabsorption syndromes - Gut., 1964, 5, 145-154.
- 96 SUGARMAN, M.H., BIGMAN, D., JARKOWSKI, T.L. : Whipple's disease. Report of a case in a Negro Woman diagnosed by transoral jejunal biopsy. J.A.M.A., 1960, 174, 2192.
- 97 TESLER, M.A., WITTE, M.H., BECKER F.F., DUMONT A.E. : Whipple's disease : identification of circulating Whipple cells in thoracic duct lymph. Gastroenterology, 1965, 48, 110.
- 98 THEMANN H., ROBERTS D.M., KUNST F.J. et SCHMIDT E. : Elektronenmikroskopischer Beitrag zum Morbus Whipple. Beitr. Path. Anat., 1969, 139-142.
- 99 TRIER J.S., PHELPS P.C., EIDELMAN S. and RUBIN, C.E. : Whipple's disease : light and electron microscope correlation of jejunal mucosa histology with antibiotic treatment and clinical status. Gastroenterology, 1965, 49, 684.
- 100 VINCENT G., SAOUT J. - A propos de la maladie de Whipple. Rev. Rhum., 1968, 35, 139-142.
- 101 VON MARTIN H.H. - Die Struktur der Zellwand bei Gram negativen Bakterien - Arzneimittel Forsch, 1969, 19, 266-272.
- 102 WALDMAN T.A. : Protein-losing enteropathy - Gastroenterology, 1966, 50, 422-443.
- 103 WATSON J.H.L., AUBRICH W.S - Bacilli bodies in the lumen and epithelium of the jejunum in Whipple's disease - Lab. Invest., 1969, 21, 347-357.
- 104 WHIPPLE G.H. : A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues (intestinal lipodystrophy), Bull. Johns Hopk. Hosp., 1907, 18, 382-391.

- 105 WIDGREN S., BERGOZ R. et DESPONT J.P. - Maladie de Whipple : difficultés du diagnostic par biopsie ganglionnaire - Schweiz. Med. Wschr., 1972, 102, 792-798.
- 106 YARDLEY J.H., HENDRIX I.R. : Combined electron and light microscopy in Whipple's disease. Demonstration of "bacillary bodies" in the intestine. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1961, 109, 80-98.
- 107 ZOLLINGER cité par RUTISHAUSER E., BORER F., - Les cellules histiocytaïres P.A.S. positives dans la maladie de Whipple, Schweiz. Med. Wschr., 1959, 89, 397.

S O M M A I R E

=====

Pages

I	-	HISTORIQUE	1
II	-	TROIS CAS DE MALADIE DE WHIPPLE - OBSERVATIONS	2
III	-	GENERALITES	18
IV	-	SIGNES CLINIQUES	20
V	-	EXAMENS BIOLOGIQUES	26
VI	-	EXAMENS RADIOLOGIQUES	32
VII	-	EXAMENS ANATOMO-PATHOLOGIQUES	37
VIII	-	DIAGNOSTIC	50
IX	-	ETIOPATHOGENIE	56
X	-	TRAITEMENT	70
XI	-	COMMENTAIRES	75
		CONCLUSION	79

